

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038888**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.11.02

(21) Номер заявки

201991746

(22) Дата подачи заявки

2018.02.27

(51) Int. Cl. *C07D 231/14* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА**

(31) 1703283.0; 1716374.2

(32) 2017.03.01; 2017.10.06

(33) GB

(43) 2020.01.31

(86) PCT/EP2018/054733

(87) WO 2018/158212 2018.09.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ГЛАКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ (№2)
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:

**Аткинсон Стивен Джон, Демон
Эммануэль Юбер, Харрисон Ли
Эндрю, Ливики Джемма Мишель,
Лукас Саймон Кристофер Кранко,
Престон Александер Дж, Сиал
Джонатан Томас, Уолл Иан Дэвид,
Ватсон Роберт Дж (GB)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) US-A1-2014179648

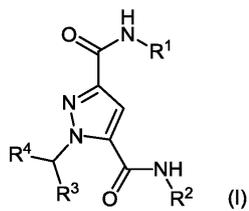
US-A1-2012208814

DANIEL GALLENKAMP ET AL.:
"Bromodomains and Their Pharmacological
Inhibitors", CHEMMEDCHEM, vol. 9, no. 3, 4 March
2014 (2014-03-04), pages 438-464, XP055124420,
ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.201300434,
the whole document

EP-A1-1433788

B1**038888**

(57) Изобретение относится к производным пиразола общей формулы (I)



фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению этих соединений или композиций в лечении различных заболеваний.

038888**B1**

Область изобретения

Изобретение относится к производным пиразола, являющимся ингибиторами бромодомена, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению этих соединений или композиций в лечении различных заболеваний или состояний, например острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний, вирусных инфекций и рака.

Предшествующий уровень техники

Геномы эукариот высоко организованы в ядре клетки. Длинные нити дуплекса ДНК закручены вокруг октамера гистоновых белков (обычно содержащего две копии гистонов H2A, H2B, H3 и H4) с образованием нуклеосомы. Эта основная единица затем дополнительно сжимается путем агрегирования и укладки нуклеосом с образованием высококонденсированной структуры хроматина. Возможен ряд различных состояний конденсации, и компактность этой структуры изменяется в течение клеточного цикла, являясь наиболее компактной во время процесса клеточного деления. Структура хроматина играет важную роль в регуляции транскрипции генов, которая не может происходить эффективно с высококонденсированного хроматина. Структура хроматина контролируется серией посттрансляционных модификаций гистоновых белков, особенно гистонов H3 и H4, и обычно в гистоновых хвостах, которые простираются за пределами структуры ядра нуклеосомы. Эти модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование. Эти эпигенетические метки записываются и стираются специальными ферментами, которые ставят метки на специфические остатки в гистоновом хвосте, тем самым создавая эпигенетический код, который затем расшифровывается клеткой, делая возможной ген-специфичную регуляцию структуры хроматина и, таким образом, транскрипции.

Ацетилирование гистонов обычно связано с активацией транскрипции генов, так как модификация ослабляет взаимодействие ДНК и гистонового октамера путем изменения электростатики. В дополнение к этому физическому изменению специфические белки распознают и связываются с ацетилированными остатками лизина в гистонах, чтобы прочитать эпигенетический код. Бромодомены представляют собой небольшие (примерно 110 аминокислот) особые домены в белках, которые связываются с ацетилированными остатками лизина, как правило, но не исключительно, в области гистонов. Существует семейство приблизительно из 50 известных белков, которые содержат бромодомены, и они выполняют ряд функций в клетке.

BET семейство белков, содержащих бромодомены, включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT), которые содержат тандемные бромодомены, способные связываться с двумя ацетилированными остатками лизина в непосредственной близости, увеличивая специфичность взаимодействия. При нумерации от N-конца каждого BET-белка тандемные бромодомены обычно обозначают связывающим доменом 1 (BD1) и связывающим доменом 2 (BD2) (Chung et al., J. Med. Chem., 2011, 54, 3827-3838).

Chan et al. сообщают, что ингибирование бромодоменов BET подавляет транскрипционные ответы на опосредованную цитокинами Jak-STAT передачу сигналов ген-специфичным образом в человеческих моноцитах, что указывает на то, что ингибирование BET частично уменьшает воспаление посредством подавления активности цитокинов (Chan et al., Eur. J. Immunol., 2015, 45: 287-297).

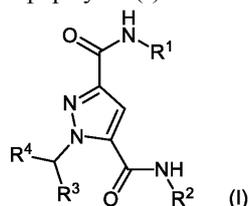
Klein et al. сообщают, что ингибитор бромодоменных белков I-BET151 подавляет экспрессию воспалительных генов и ферментов, участвующих в деградации матрикса, в синовиальных фибробластах при ревматоидном артрите, что указывает на терапевтический потенциал при нацеливании на эпигенетические белки-ридеры при ревматоидном артрите (Klein et al., Ann. Rheum. Dis., 2014, 0:1-8).

Park-Min et al. сообщают, что I-BET151, нацеленный на бромодомены (BET) белки, которые считывают состояния хроматина посредством связывания с ацетилированными гистонами, мощно подавляет остеокластогенез (Park-Min et al. Nature Communications, 2014, 5, 5418).

В каждой из PCT заявок на патент PCT/EP2016/070519, PCT/EP2016/072216 и PCT/EP2016/073532 описан ряд производных пиридоина в качестве ингибиторов бромодомена.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его соли, где

R¹ представляет собой -C₁₋₃алкил или циклопропил;

R² представляет собой -C_{0,3}алкилциклоалкил, где циклоалкильная группа возможно замещена одной, двумя или тремя группами R⁵, которые могут быть одинаковыми или разными; или

R² представляет собой -C_{0,4}алкилгетероцикл, где указанный гетероцикл возможно замещен одной или двумя группами R⁹, которые могут быть одинаковыми или разными; или

R² представляет собой H, -CH₃, -C_{2,6}алкил, возможно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или

пятью заместителями фтор, $-C_{2-6}$ алкилOR⁶, $-C_{2-6}$ алкилNR^{10a}R^{11a}, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил, $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ алкил или $-(CH_2)_n$ гетероарил, где указанный гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными;

R³ представляет собой -H, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, $-CH_2F$, $-C_{1-3}$ алкилOR⁶ или $-C_{1-3}$ алкилCN;

R⁴ представляет собой фенильную или гетероарильную группу, где каждая возможно замещена одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, $-C_{0-6}$ алкил-R⁸, $-O-C_{2-6}$ алкил-R⁸, $-OCH_2$ фенил, $-CN$ или $-SO_2C_{1-3}$ алкил;

R⁶ представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

каждый R⁷ независимо представляет собой оксо, галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями фтор, C_{3-4} циклоалкил, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-OC_{2-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR^{10}R^{11}, $-C_{0-3}$ алкил-CONR^{10}R^{11}, $-CN$, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил, $-SO_2NR^{10}R^{11}$ или $-SO_2$ фенил, возможно замещенный $-C_{1-4}$ алкилом;}}

R⁸ представляет собой H, $-OR^6$ или $-NR^{10}R^{11}$;

каждый R⁹ независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, циклобутил, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR^{10}R^{11}, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2C_{1-4}$ алкил, оксо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;}

R¹⁰ и R¹¹ каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

R^{10a} и R^{11a} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 2, 3 или 4; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4,

где указанный циклоалкил относится к насыщенному углеводородному моно- или бициклическому кольцу или насыщенному спиросвязанному бициклическому углеводородному кольцу, имеющему 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца;

указанный гетероцикл относится к неароматической гетероциклической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца, включающей один гетероатом и возможно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы; и

указанный гетероарил относится к моноциклической или бициклической группе, имеющей 5, 6, 8, 9, 10 или 11 атомов - членов кольца, включая один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, где по меньшей мере часть группы является ароматической.

В одном воплощении R¹ представляет собой метил.

В другом воплощении R² представляет собой $-C_{0-3}$ алкилциклоалкильную группу, где указанная циклоалкильная группа выбрана из циклопропила, циклобутила, циклогексила или бицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены одной, двумя или тремя группами R⁵, которые могут быть одинаковыми или разными.

В еще одном воплощении R² представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где указанный гетероцикл выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, (1r,5s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексанила и (1r,5s)-3-азабицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены одной или двумя группами R⁹, которые могут быть одинаковыми или разными.

В еще одном воплощении R² представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10a}R^{11a}$, $-CH_2CH_2CH_2NR^{10a}R^{11a}$, $-(CH_2)_mSO_2CH_3$, $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mCF_3$ и $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$.

В еще одном воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_n$ гетероарил, где указанная гетероарильная группа выбрана из фуранила, тиенила, пирролила, триазиолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиразолила, тетразолила, пиридинила, пиридазинила, пиразинила и пиримидинила, причем указанные группы возможно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶.

В дополнительном воплощении R³ представляет собой H, метил, этил, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OMe$ или $-CH_2CN$.

В еще одном воплощении R⁴ представляет собой незамещенный фенил или представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶ и $-CN$.

В еще одном воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из пиридила, индолила и пирролопиридинила, причем указанные группы возможно замещены одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными.

В предпочтительном воплощении соединение по изобретению выбрано из

N^5 -((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

(*S*)- N^3 -метил-1-(1-фенилэтил)- N^5 -(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

1-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

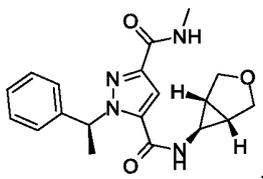
1-((*S*)-1-(3-хлорфенил)этил)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилпропил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида; и

N^5 -((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида,

или их солей.

В более предпочтительном воплощении соединение по изобретению представляет собой N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида, представленный формулой



или его соль.

В предпочтительном воплощении соль соединения по изобретению представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Данное изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более чем одним другим терапевтически активным агентом.

Данное изобретение также относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена.

Данное изобретение также относится к способу лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном воплощении способа лечения заболевание или состояние представляет собой острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние.

В другом предпочтительном воплощении способа заболевание или состояние представляет собой рак.

В еще одном предпочтительном воплощении способа заболевание или состояние представляет собой ревматоидный артрит.

Соединения по изобретению, как было показано, являются ингибиторами бромодомена, в частности селективными в отношении BD2, и могут быть полезны в лечении указанных заболеваний или состояний.

Подробное описание изобретения

Соединения формулы (I) и их соли называют здесь "соединениями по изобретению".

Термин "BD2" относится к связывающему домену 2 любого из BET семейства белков BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT.

Термин "алкил" относится к насыщенную углеводородной цепи, имеющей конкретное число атомов углерода. Например, использованный здесь термин "C₁₋₃алкил" и "C₁₋₄алкил" относится к прямой или

разветвленной алкильной группе, имеющей от 1 до 3 или от 1 до 4 атомов углерода, соответственно. Кроме того, термин "C_{0,3}алкил" относится к прямой или разветвленной алкильной группе, имеющей от 0 (т.е. связь) до 3 атомов углерода. Типичные разветвленные алкильные группы имеют одну, две или три ветви. Алкильная группа может составлять часть цепи, например -C_{0,3}алкилOR⁶ относится к прямой или разветвленной алкильной цепи, имеющей от 0 (т.е. связь) до 3 атомов углерода, связанной с группой R⁶. "Алкил" включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил, но не ограничивается ими.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному углеводородному моно- или бициклическому кольцу, или насыщенному спиросвязанному бициклическому углеводородному кольцу, имеющему 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца. Подходящие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан и спиро[3.3]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, адамантил, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.2.2]октан, но не ограничиваются ими. Термин "C₃₋₇-циклоалкил" относится к насыщенному углеводородному моно- или бициклическому кольцу, или насыщенному спиросвязанному бициклическому углеводородному кольцу, имеющему 3, 4, 5, 6, или 7 атомов - членов кольца. Примеры C₃₋₇-циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан и бицикло[3.1.0]гексан, но не ограничиваются ими.

Термин "галоген" относится к галоген-радикалу, например фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической или бициклической группе, имеющей 5, 6, 8, 9, 10 или 11 атомов - членов кольца, включая один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, где по меньшей мере часть группы является ароматической. Точкой присоединения к остальной части молекулы может быть любой подходящий атом углерода или азота. Примеры "гетероарильных" групп включают фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, бензофуранил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксолил, дигидробензодиоксинил, бензотиенил, бензазепинил, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепинил, индолизинил, индолил, индолинил, изоиндолил, дигидроиндолил, бензимидазолил, дигидробензимидазолил, бензоксазолил, дигидробензоксазолил, бензтиазолил, бензоизотиазолил, дигидробензоизотиазолил, индазолил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, пирролопиридинил, бензотриазолил, триазолопиридинил, пуридил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил и птеридинил, но не ограничиваются ими.

Термин "C₅₋₆-гетероарил" относится к моноциклической ароматической группе, имеющей 5 или 6 атомов - членов кольца, включая 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Точкой присоединения к остальной части молекулы может быть любой подходящий атом углерода или азота. Примеры "C_{5,6}-гетероарильных" групп включают фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил и триазинил, но не ограничиваются ими.

Термин "гетероатом" относится к атому азота, серы или кислорода.

Термин "гетероцикл" относится к неароматической гетероциклической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца, включающей один гетероатом и возможно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. Примеры "гетероциклических" групп включают азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолидинил, имидазолинил, оксазолинил, тиазолинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-оксатианил, 1,3-дитианил, 1,4-оксатиоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, морфолинил, тиоморфолинил, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.3.0]нонил, оксабицикло[2.2.1]гептил, 1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиранил, 1,5,9-триазациклододецил, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, (1r,5s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан и (1r,5s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан, но не ограничиваются ими.

Термин "4-7-членный гетероцикл" относится к неароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей 4, 5, 6 или 7 атомов - членов кольца, включающей один гетероатом и возможно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. Примеры "4-7-членных гетероциклических" групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил, но не ограничиваются ими.

Термин "атомы - члены кольца" относится к атому или атомам, которые образуют цепь или кольцо. В тех случаях, когда в цепи и в кольце присутствует более одного атома - члена кольца, каждый атом - член кольца ковалентно связан с соседним атомом - членом кольца в цепи или кольце. Атомы, которые образуют замещающую группу, присоединенную к цепи или кольцу, не являются атомами - членами кольца в цепи или кольце.

Термин "замещенная" в отношении группы указывает на то, что атом водорода, присоединенный к атому - члену кольца в группе, заменен. Следует понимать, что термин "замещенный" включает положе-

ние, вытекающее из смысла, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению (т.е. соединение спонтанно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация или элиминирование). В некоторых воплощениях отдельный атом может быть замещен более чем одним заместителем при условии, что такое замещение соответствует допустимой валентности атома. Подходящие заместители определены здесь для каждой замещенной или возможно замещенной группы.

Термин "фармацевтически приемлемые" относится к тем соединениям, веществам, композициям и лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или другой проблемы или осложнения, в соответствии с допустимым соотношением риск/польза.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, связанному с приданием формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, так чтобы избежать взаимодействий, которые существенно снижают эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при введении пациенту. Кроме того, каждый эксципиент должен быть, конечно, фармацевтически приемлемым, например достаточно высокой степени чистоты.

Термин "рац" относится к рацемической смеси соединений формулы (I).

Соединения по изобретению могут существовать в твердой или жидкой форме. В твердом состоянии соединения по изобретению могут существовать в кристаллической или некристаллической форме или в виде их смеси. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для соединений по изобретению, которые находятся в кристаллической форме, фармацевтически приемлемые сольваты могут быть образованы, когда молекулы растворителя включаются в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, изопропиловый спирт, диметилсульфоксид (DMSO), уксусная кислота, этаноламин и этилацетат, или они могут включать воду в качестве растворителя, который включается в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, включенным в кристаллическую решетку, обычно называют "гидратами". Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие различные количества воды. Изобретение включает все такие сольваты.

Также будет понятно, что некоторые соединения по изобретению, которые существуют в кристаллической форме, включая различные их сольваты, могут проявлять полиморфизм (т.е. способность существовать в различных кристаллических структурах). Эти различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Изобретение включает такие полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но отличаются упаковкой, геометрической конфигурацией и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Полиморфы поэтому могут обладать различными физическими свойствами, такими как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Полиморфы обычно демонстрируют различные температуры плавления, ИК-спектры и картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, которые могут быть использованы для идентификации. Будет понятно, что различные полиморфы могут быть получены, например, посредством изменения или регулирования условий реакции или реагентов, используемых при получении соединения. Например, изменения в температуре, давлении или замена растворителя могут приводить к образованию полиморфов. Кроме того, один полиморф может спонтанно превращаться в другой полиморф в определенных условиях. Полиморфные формы соединений формулы (I) могут быть охарактеризованы и дифференцированы при использовании ряда традиционных аналитических методик, включая картины дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), инфракрасные (ИК) спектры, рамановские спектры, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и твердотельный ядерный магнитный резонанс (ТТЯМР), но не ограничиваются ими.

Соединения формулы (I) могут содержать один или более чем один асимметрический центр (также называемый хиральным центром) и могут поэтому существовать в виде отдельных энантиомеров, диастереоизомеров или других стереоизомерных форм или в виде их смесей. Хиральные центры, такие как хиральные атомы углерода, также могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Когда стереохимия хирального центра, присутствующего в соединении формулы (I) или в любой химической структуре, представленной здесь, не определена, структура предназначена для включения любого стереоизомера и всех его смесей. Таким образом, соединения формулы (I), содержащие один или более чем один хиральный центр, могут быть использованы в виде рацемических смесей, энантиомерно обогащенных смесей, или в виде энантиомерно чистых отдельных стереоизомеров. Следовательно, настоящим изобретением охватываются все изомеры соединений формулы (I), как в виде отдельных изомеров, выделенных так, чтобы быть, по существу, свободными от другого изомера (т.е. чистые), так и в виде смесей (т.е. рацемических смесей). Отдельный изомер, выделенный так, чтобы быть, по существу, свободным от другого изомера (т.е. чистый), может быть выделен так, чтобы присутствовало менее 10%, в частности менее примерно 1%, например менее примерно 0,1% другого изомера.

Рацемические соединения с одним стереоцентром обозначают либо без стереохимической связи

(одинарная связь) или с пометкой (+/-) или рац. Рацемические соединения с двумя или более стереоцентрами, где известна относительная стереохимия, обозначают цис или транс, как установлено в структуре. Разделенные отдельные энантиомеры с неизвестной абсолютной стереохимией, но известной относительной стереохимией обозначают с помощью (R* или S*), при этом отображают соответствующую относительную стереохимию.

В случаях, когда представлены диастереоизомеры и речь идет только об относительной стереохимии, используют ровные жирные или пунктирные обозначения связи (—/.....). В случаях, когда известна абсолютная стереохимия и соединение представляет собой индивидуальный энантиомер, используют жирные или пунктирные клиновидные обозначения (—/.....), как подходит.

Индивидуальные стереоизомеры соединения формулы (I), которые содержат один или более чем один асимметрический центр, могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области техники. Например, такое разделение может быть проведено (1) посредством образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) посредством избирательного взаимодействия со стереоизомер-специфичным реагентом, например посредством ферментативного окисления или восстановления; или (3) посредством газо-жидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Следует понимать, что в случаях, когда требуемый стереоизомер превращают в другое химическое вещество с использованием одного из способов разделения, описанных выше, требуется дополнительная стадия, чтобы выделить желаемую форму. Альтернативно, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы посредством асимметрического синтеза при использовании оптически активных реагентов, подложек, катализаторов или растворителей, или путем превращения одного энантиомера в другой посредством амисетрической трансформации.

Следует понимать, что для соединений формулы (I) могут наблюдаться таутомеры. В любом комментарии относительно биологической активности таутомера следует учитывать оба таутомера.

Следует понимать, что в данном описании ссылки на соединения формулы (I) и их соли охватывают соединения формулы (I) в форме свободных оснований или в форме их солей, например в форме их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме свободного основания. В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям. В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям.

Вследствие их возможного применения в медицине соли соединений формулы (I) желательно являются фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Для обзора подходящих фармацевтически приемлемых солей см. Berge et al. *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Как правило, фармацевтически приемлемая соль может быть легко получена при использовании требуемой кислоты или основания, как подходит. Полученную соль можно осадить из раствора и собрать посредством фильтрации или можно выделить посредством выпаривания растворителя.

Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты может быть образована посредством взаимодействия соединения формулы (I) с подходящей неорганической или органической кислотой (такой как бромистоводородная, соляная, серная, азотная, фосфорная, янтарная, малеиновая, уксусная, пропионовая, фумаровая, лимонная, винная, молочная, бензойная, салициловая, аспарагиновая, пара-толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, нафталинсульфоновая, такая как 2-нафталинсульфоновая или гексановая кислота), возможно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с получением соли, которую обычно выделяют, например посредством кристаллизации и фильтрации или посредством упаривания с последующим растиранием в порошок. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединения формулы (I) может содержать или представлять собой, например, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат, сукцинат, малеат, ацетат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутамат, аспартат, пара-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например 2-нафталинсульфонат) или гексаноат.

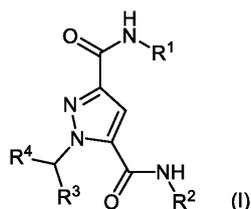
Другие соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, например формиаты или трифтороацетаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I) и включены в объем настоящего изобретения.

В объем изобретения включены все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I).

Из вышесказанного следует понимать, что в объем изобретения включены сольваты, изомеры и полиморфные формы соединений формулы (I) и их солей.

Изложение сущности изобретения.

В первом аспекте предложены соединения формулы (I)



или их соль, где

R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкилциклоалкил, где циклоалкильная группа возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными; или

R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероциклил, где каждый гетероциклил возможно замещен одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными; или

R^2 представляет собой H, $-CH_3$, $-C_{2-6}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями фтор, $-C_{2-6}$ алкилOR⁶, $-C_{2-6}$ алкилNR^{10a}R^{11a}, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил, $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ алкил или $-(CH_2)_n$ гетероарил, где указанный гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, $-CH_2F$, $-C_{1-3}$ алкилOR⁶ или $-C_{1-3}$ алкилCN;

R^4 представляет собой фенильную или гетероарильную группу, где каждая возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-C_{0-6}$ алкил- R^8 , $-O-C_{2-6}$ алкил- R^8 , $-OCH_2$ фенил, $-CN$ или $-SO_2C_{1-3}$ алкил;

R^6 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо, галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями фтор, C_{3-4} циклоалкил, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-OC_{2-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, $-C_{0-3}$ алкил-CONR¹⁰R¹¹, $-CN$, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил, $-SO_2NR^{10}R^{11}$ или $-SO_2$ фенил, возможно замещенный $-C_{1-4}$ алкилом;

R^8 представляет собой H, $-OR^6$ или $-NR^{10}R^{11}$;

каждый R^9 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, циклобутил, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2C_{1-4}$ алкил, оксо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

R^{10a} и R^{11a} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 2, 3 или 4; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его соль, где

R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкил-циклоалкил, где циклоалкильная группа возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными; или

R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероциклил, где каждый гетероциклил возможно замещен одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными; или

R^2 представляет собой H, $-CH_3$, $-C_{2-6}$ алкил, возможно замещенный пятью заместителями включительно, представляющими собой фтор, $-C_{2-6}$ алкилOR⁶, $-C_{2-6}$ алкилNR^{10a}R^{11a}, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил, $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ алкил или $-(CH_2)_n$ гетероарил, где гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, $-CH_2F$, $-C_{1-3}$ алкилOR⁶ или $-C_{1-3}$ алкилCN;

R^4 представляет собой фенильную или гетероарильную группу, где каждая возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-C_{0-6}$ алкил- R^8 , $-O-C_{2-6}$ алкил- R^8 , $-CN$ или $-SO_2C_{1-3}$ алкил;

R^6 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо, галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтор, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-OC_{2-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, $-C_{0-3}$ алкил-CONR¹⁰R¹¹, $-CN$, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил или $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

R^8 представляет собой H, $-OR^6$ или $-NR^{10}R^{11}$;

каждый R^9 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, циклобутил, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2R^6$, оксо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

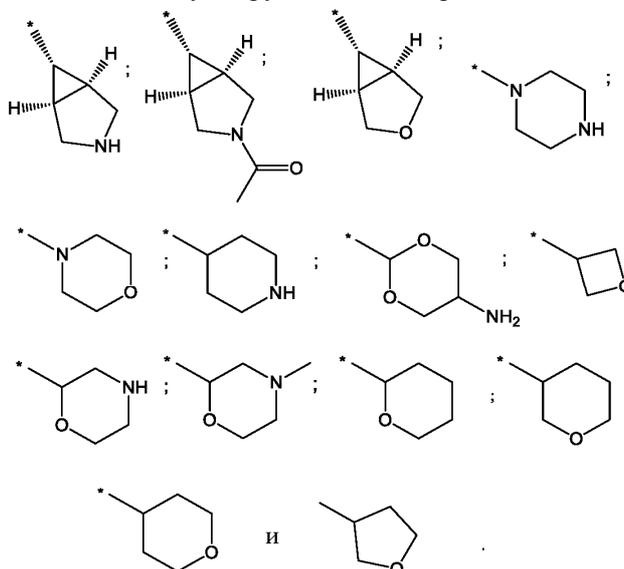
R^{10a} и R^{11a} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 2, 3 или 4; и
 n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4.

В одном воплощении R^1 представляет собой метил.

В одном воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкилциклоалкил, где циклоалкильная группа возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкил- C_{3-7} циклоалкильную группу, где C_{3-7} циклоалкильная группа выбрана из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклогексила или бицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил или бицикло[3.1.0]гексанил, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил или бицикло[3.1.0]гексанил, возможно замещенный одной группой R^5 , выбранной из метила, фтора и -ОН. В конкретном воплощении R^2 представляет собой циклогексил, возможно замещенный одной метильной группой. В другом конкретном воплощении R^2 представляет собой циклогексильную группу, возможно замещенную группой ОН. В другом воплощении R^2 представляет собой циклогексильную группу, возможно замещенную метоксигруппой.

В одном воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где каждый гетероцикл возможно замещен одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где гетероцикл возможно замещен одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, который представляет собой гетероцикл, $-CH_2CH_2$ -гетероцикл или $-CH_2CH_2CH_2$ -гетероцикл. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где гетероцикл выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2Н-пиранила, морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, (1r,5s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексанила и (1r,5s)-3-азабицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где гетероцикл выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2Н-пиранила, морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, (1r,5s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексанила и (1r,5s)-3-азабицикло[3.1.0]гексанила, возможно замещенного одной или двумя группами R^9 , выбранными из метила, $-C(O)CH_3$ и фтора. В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где гетероцикл, возможно замещенный одной или двумя группами R^9 , выбран из



* означает точку присоединения.

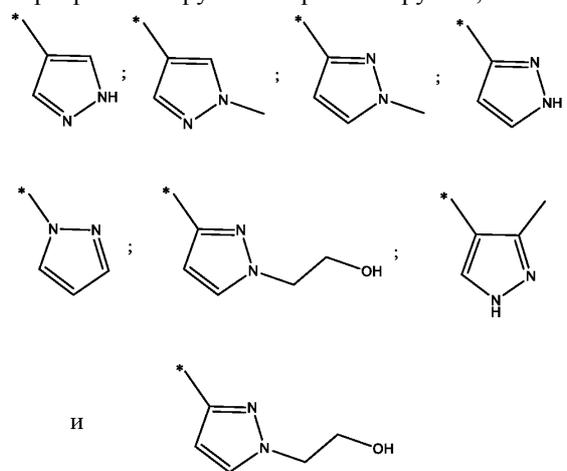
В другом воплощении R^2 представляет собой H, $-CH_3$, C_{2-6} алкил, возможно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями фтор, $-C_{2-6}$ алкил OR^6 , $-C_{2-6}$ алкил $NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил, $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ алкил или $-(CH_2)_n$ гетероарил, где гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными.

В другом воплощении R^2 выбран из метила, этила, пропила, изопрпила, бутила, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10a}R^{11a}$, $-CH_2CH_2CH_2NR^{10a}R^{11a}$, $-(CH_2)_mSO_2CH_3$, $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mCF_3$ и $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$.

В другом воплощении R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопрпила, бутила, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ и $-CH_2CH(CH_3)_2$. В другом воплощении R^2 представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилOR⁶, выбранный из $-CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH(CH_3)OR^6$ и $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^6$. В другом воплощении R² представляет собой $-C_{1-6}$ алкилNR^{10a}R^{11a}, выбранный из $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10a}R^{11a}$ и $-CH_2CH_2CH_2NR^{10a}R^{11a}$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mSO_2CH_3$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mCN$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mCO_2R^6$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mCF_3$. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$.

В одном воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_n$ гетероарил, где гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R² представляет собой $-(CH_2)_n$ C₅₋₆гетероарил, где C₅₋₆гетероарил выбран из фуриила, тиенила, пирролила, триазиолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазиолила, тетразолила, изоксазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила и пиримидинила, причем указанные группы возможно замещены одним или двумя заместителями R⁷, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила (такого как метил) и группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶. В другом воплощении предложены соединения формулы (I), в которых R² представляет собой $-(CH_2)_n$ C₅₋₆гетероарил, где C₅₋₆гетероарил представляет собой пиразолил, возможно замещенный C₁₋₄алкилом или группой $-C_{0-3}$ алкилOR⁶. В конкретном воплощении предложены соединения формулы (I), в которых R² представляет собой $-(CH_2)_n$ C₅₋₆гетероарил, где возможно замещенная C₅₋₆гетероарильная группа выбрана из группы, состоящей из



где * означает точку присоединения.

В одном воплощении R³ представляет собой H, метил, этил, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OMe$ или $-CH_2CN$. В другом воплощении R³ представляет собой H, метил, этил или $-CH_2OH$.

В одном воплощении R⁴ представляет собой фенил, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R⁴ представляет собой незамещенный фенил. В другом воплощении R⁴ представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, возможно замещенного одним, двумя или тремя заместителями фтор, группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, группы $-OC_{2-3}$ алкилOR⁶ и $-CN$. В другом воплощении R⁴ представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶ и $-CN$. В другом воплощении R⁴ представляет собой фенил, замещенный одной группой R⁷, выбранной из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, циано и метокси.

В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой пиридил, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой незамещенный пиридил.

В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой индолил (например, 1H-индол-4-ил или 1H-индол-5-ил), возможно замещенный одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой 1H-индол-4-ил.

В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой пирролопиридинил (например 1H-пирроло[2,3,b]пиридинил или 1H-пирроло[2,3,c]пиридинил), возможно замещенный одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными. В другом воплощении R⁴ представляет собой гетероарильную группу, которая представляет собой незамещенный пирролопиридинил.

В одном воплощении каждый R⁵ независимо представляет собой галоген или $-C_{0-6}$ алкил-R⁸, где R⁸ представляет собой H, OR⁶ (такой как OH) или NR¹⁰R¹¹ (такой как NH₂).

В одном воплощении R⁶ представляет собой H, метил, этил или трет-бутил.

В одном воплощении каждый R^7 независимо представляет собой оксо, галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, такими как фтор, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, $-C_{0-3}$ алкил-CONR¹⁰R¹¹, -CN, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил или $-SO_2NR^{10}R^{11}$. В другом воплощении каждый R^7 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, такими как фтор, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶ или CN.

В одном воплощении каждый R^7 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶ или -CN.

В одном воплощении R^8 представляет собой H, -OH или метокси.

В одном воплощении каждый R^9 независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил (такой как метил), $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR¹⁰R¹¹, оксо или $-C(O)R^6$ (такой как $C(O)CH_3$).

В одном воплощении m представляет собой 2 или 3.

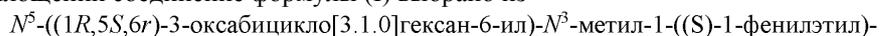
В одном воплощении n представляет собой 0, 1 или 2. В другом воплощении n представляет собой 0. В другом воплощении n представляет собой 2.

Следует понимать, что настоящим изобретением охватываются все комбинации замещающих групп, описанных выше.

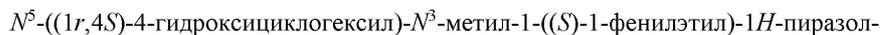
Соединения по изобретению включают соединения по примерам с 1 по 261 и их соли.

Соединения по изобретению включают соединения по примерам с 1 по 138 и их соли.

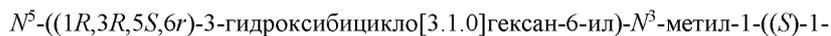
В одном воплощении соединение формулы (I) выбрано из



1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;



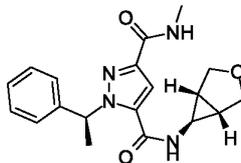
3,5-дикарбоксамида и



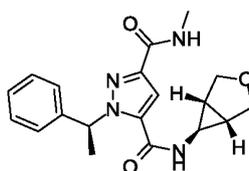
фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида,

или его соли.

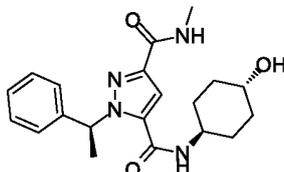
В одном воплощении предложено



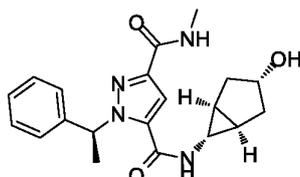
или его фармацевтически приемлемая соль. В одном воплощении предложено



В одном воплощении предложено



или его фармацевтически приемлемая соль. В одном воплощении предложено



В другом воплощении соединение формулы (I) выбрано из

N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

(*S*)- N^3 -метил-1-(1-фенилэтил)- N^5 -((1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида);

1-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

1-((*S*)-1-(3-хлорфенил)этил)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида и

N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилпропил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида,

или его соли.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии, в частности в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

Соединения по изобретению могут обладать улучшенным профилем по сравнению с известными ингибиторами ВЕТ (включая свойства, такие как эффективность, селективность и/или способность к превращению). Некоторые соединения по изобретению могут иметь благоприятную комбинацию таких свойств.

Описание применения.

Соединения формулы (I) и их соли являются ингибиторами бромодомена и поэтому, как полагают, обладают потенциальной пользой в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

Ингибиторы бромодомена, как полагают, являются полезными в лечении множества заболеваний или состояний, связанных с системным воспалением или воспалением ткани, воспалительными реакциями на инфекцию или гипоксию, клеточной активацией и пролиферацией, метаболизмом липидов, фиброзом и при предупреждении и лечении вирусных инфекций.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезными в лечении широкого спектра острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартрит, острая подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), астма, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей, пневмонит, миокардит, перикардит, миозит, экзема, дерматит (включая атопический дерматит), алопеция, витилиго, буллезные заболевания кожи, нефрит, васкулит, гиперхолестеринемия, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, синдром Шегрена, сиалоаденит, окклюзия центральной вены сетчатки, окклюзия ветвей центральной вены сетчатки, синдром Ирвина-Гасса (после катаракты и послеоперационный), пигментный ретинит, парспланит, ретинохориоидопатия "выстрел дробью", эпиретинальная мембрана, кистозный макулярный отек, парафовеолярная телеангиэктазия, тракционные макулопатии, витреомакулярные тракционные синдромы, отслоение сетчатки, нейроретинит, идиопатический макулярный отек, ретинит, синдром сухого глаза (сухой кератоконъюнктивит), весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит, увеит (такой как передний увеит, панувеит, задний увеит, связанный с увеитом макулярный отек), склерит, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, возрастная макулярная дистрофия, гепатит, панкреатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, острый алкогольный гепатит, хронический алкогольный гепатит, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз, цирроз по Чайлд-Пью, аутоиммунный гепатит, фульминантный гепатит, хронический вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, системный склероз, интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с системным склерозом, саркоидоз, нейросаркоидоз, болезнь Аддисона, гипопаратиреоз, тиреоидит, диабет I типа, диабет II типа, гигантоклеточный артериит, нефрит, включая волчаночный нефрит, васкулит с поражением органов, такой как гломерулонефрит, васкулит, включая гиганток-

леточный артериит, гранулематоз Вегенера, нодозный полиартериит, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки, артериит Такаясу, гангренозная пиодермия, васкулит с поражением органов, острое отторжение трансплантированных органов и системный склероз.

В одном воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой расстройство метаболизма липидов, опосредованное через регуляцию АРО-А1 (аполипопротеин А1), такое как гиперхолестеринемия, атеросклероз или болезнь Альцгеймера.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой респираторное расстройство, такое как астма или хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой системное воспалительное расстройство, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, острая подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз или воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит).

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой рассеянный склероз.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой диабет I типа.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении депрессии.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции, вызываемые бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, таких как сепсис, острый сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксемия, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), синдром полиорганной недостаточности, синдром токсического шока, острое повреждение легких, РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых), острая почечная недостаточность, фульминантный гепатит, ожоги, острый панкреатит, постхирургические синдромы, саркоидоз, реакции Херксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия и ССВР, связанный с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий герпес, простой герпес и коронавирус. В одном воплощении заболевание или состояние, которое включает воспалительную реакцию на инфекцию, вызываемую бактериями, вирусом, грибами, паразитом или их токсинами, представляет собой острый сепсис.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, таким как инфаркт миокарда, цереброваскулярная ишемия (инсульт), острые коронарные синдромы, почечное реперфузионное повреждение, трансплантация органа, аортокоронарное обходное шунтирование, процедуры в условиях искусственного кровообращения, эмболия легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или периферических артерий конечностей.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарные болезни сердца (например стенокардия и инфаркт миокарда), легочная артериальная гипертензия, цереброваскулярная ишемия (инсульт), гипертензивная кардиопатия, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, врожденный порок сердца, эндокардит, аневризмы аорты или заболевание периферических артерий.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении фиброзных состояний, таких как идиопатический легочный фиброз, фиброз легких, кистозный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз, фиброз почек, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), послеоперационная стриктура, образование келоидных рубцов, склеродермия (включая очаговую склеродермию и системный склероз), фиброз сердца, фиброз предсердий, эндомиокардиальный фиброз, перенесенный инфаркт миокарда, артрофиброз, контрактура Дюпюитрена, медиастиальный фиброз, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, ретроперитонеальный фиброз и адгезивный капсулит.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении вирусных инфекций, таких как инфекции и реактивации вируса простого герпеса, лихорадочный герпес, инфекции и реактивации вируса опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), неоплазия шейки матки, аденовирусные инфекции, включая острое респираторное заболевание, поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа или черная оспа, или вирус африканской чумы свиней. В одном воплощении вирусная инфекция представляет собой ВПЧ инфекцию кожи или эпителиальных тканей шейки матки. В другом воплощении вирусная инфекция представляет собой скрытую ВИЧ-инфекцию.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении широкого ряда поражений костей, таких как остеопороз, остеопения, остеоартрит и анкилозирующий спондилоартрит.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении рака, включая гематологические виды рака (такие как лейкоз, лимфома и множественная миелома), эпителиальные виды рака (включая карциномы легких, молочной железы и толстой кишки), срединные карциномы или мезенхимальные, печеноч-

ные, почечные опухоли или опухоли нервной системы.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении одного или более чем одного вида рака, выбранного из рака головного мозга (глиом), глиобластом, синдрома Банаяна-Зонана, болезни Каудена, болезни Лермитга-Дюкло, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, рака толстой и прямой кишки, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака легких, рака печени, меланомы, плоскоклеточной карциномы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, Т-клеточного лимфобластного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мантийноклеточного лейкоза, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнных желез, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости, ЖКСО (желудочно-кишечной стромальной опухоли), срединной NUT-карциномы и рака яичка.

В одном воплощении рак представляет собой лейкоз, например лейкоз, выбранный из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза и лейкоза смешанной линейности (MLL). В другом воплощении рак представляет собой срединную NUT-карциному. В другом воплощении рак представляет собой множественную миелому. В другом воплощении рак представляет собой рак легких, такой как мелкоклеточный рак легких (МРЛ). В другом воплощении рак представляет собой нейробластому. В другом воплощении рак представляет собой лимфому Беркитта. В другом воплощении рак представляет собой рак шейки матки. В другом воплощении рак представляет собой рак пищевода. В другом воплощении рак представляет собой рак яичников. В другом воплощении рак представляет собой рак молочной железы. В другом воплощении рак представляет собой рак толстой и прямой кишки. В другом воплощении рак представляет собой рак предстательной железы. В другом воплощении рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении заболеваний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции, таких как сепсис, ожоги, панкреатит, обширная травма, кровотечение и ишемия. В этом воплощении ингибитор бромодомена будут вводить при постановке диагноза для уменьшения частоты: возникновения ССВР, наступления шока, синдрома полиорганной недостаточности, который включает наступление острого повреждения легких, РДСВ, острого поражения почек, печени, миокарда или желудочно-кишечного тракта и смерти. В другом воплощении ингибитор бромодомена будут вводить перед хирургическими или другими процедурами, связанными с высоким риском сепсиса, кровотечения, обширного повреждения тканей, ССВР или СПОН (синдром полиорганной недостаточности). В конкретном воплощении заболевание или состояние, при котором показан ингибитор бромодомена, представляет собой сепсис, септический синдром, септический шок или эндотоксемию. В другом воплощении ингибитор бромодомена показан для лечения острого или хронического панкреатита. В другом воплощении ингибитор бромодомена показан для лечения ожогов.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном воплощении предложен N^5 -((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена. В одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ревматоидного артрита. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции, вызываемые бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для

применения в лечении фиброзных состояний. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении вирусных инфекций. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении поражений костей. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака. В другом воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболеваний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции.

Также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена. В одном воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний. В одном воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции, вызываемые бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения фиброзных состояний. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения вирусных инфекций. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения рака. В другом воплощении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции.

Также предложен способ лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении предложен способ лечения острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении предложен способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции, вызываемые бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения фиброзных состояний у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения вирусных инфекций у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении предложен способ лечения заболеваний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соответственно субъектом, нуждающимся в этом, является млекопитающее, в частности человек.

Согласно изобретению дополнительно предложен способ ингибирования содержащего бромодомен белка, включающий приведение содержащего бромодомен белка в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Использованная здесь ссылка на термин "лечение" конкретного заболевания или состояния включает предупреждение или профилактику такого заболевания или состояния.

Фармацевтические композиции/способы введения/дозировки.

Композиции.

Хотя и возможно, что для применения в терапии соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в форме исходного химического соединения, обычно активный ингредиент представлен в виде фармацевтической композиции. Перед введением пациенту соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обычно вводят в состав фармацевтических композиций, но не обязательно. Следовательно, в другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более (например два, три, четыре, пять или шесть) фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном воплощении предложен N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются такими, как описано выше. Эксципиент(ы) должны быть приемлемыми в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и безвредны для их реципиента. Согласно другому аспекту изобретения также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может быть приготовлена посредством, например, смешивания при температуре окружающей среды и атмосферном давлении. Фармацевтическая композиция может быть использована в лечении любого из состояний, описанных здесь.

В дополнительном аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Так как соединения формул (I) предназначены для использования в фармацевтических композициях, нетрудно будет понять, что все они предпочтительно представлены в, по существу, чистой форме, например имеют по меньшей мере 85% чистоты, особенно по меньшей мере 98% чистоты (% по массе в расчете на общую массу).

Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде стандартных лекарственных форм, содержащих заранее определенное количество активного ингредиента на единицу дозировки. Предпочтительными стандартными лекарственными композициями являются композиции, содержащие суточную дозу, или субдозу, или ее соответствующую часть, активного ингредиента. Поэтому такие единицы дозировки можно вводить более чем один раз в сутки. Предпочтительными стандартными лекарственными композициями являются композиции, содержащие суточную дозу, или субдозу (для введения более одного раза в сутки), как здесь изложено выше, или ее соответствующую часть, активного ингредиента.

Фармацевтические композиции могут быть предназначены для введения посредством любого подходящего пути, например посредством перорального (включая трансбуккальный или сублингвальный), ректального, ингаляционного, интраназального, местного (включая трансбуккальный, сублингвальный или чрескожный), окулярного (включая местный, внутриглазной, субконъюнктивальный, эписклеральный, субтеноновый), вагинального или парентерального (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) пути. Такие композиции могут быть приготовлены любым способом, известным в области фармацевтики, например посредством объединения активного ингредиента с носителем(ями) или эксципиентом(ами).

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены и упакованы в нерасфасованной форме, из которой безопасное и эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть извлечено и затем введено пациенту, например, с порошками или сиропами. Альтернативно, фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены и упакованы в стандартной лекарственной форме, где каждая физически дискретная единица содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции по изобретению, приготовленные в стандартной лекарственной форме, обычно могут содержать, например, от 0,25 мг до 1 г, или от 0,5 до 500 мг, или от 1 до 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты, как правило, будут приготовлены в виде лекарственной формы, предназначенной для введения пациенту посредством требуемого пути введения. Например, лекарственные формы включают формы, предназначенные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и облатки; (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для разведения; (3) трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, такие как суппозитории; (5) введения посредством ингаляции, такие как аэрозоли, растворы и сухие порошки; и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут варьировать в зависимости от кон-

кретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны с учетом конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать изготовление гомогенных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать изготовление стабильных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать перенос или транспорт соединения или соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей сразу после введения субъекту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность улучшать соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: носители, разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие агенты, гранулирующие агенты, покрывающие агенты, увлажняющие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, агенты, маскирующие вкус, красители, антислеживающие агенты, увлажнители, хелатирующие агенты, пластификаторы, агенты, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в препарате и какие другие эксципиенты присутствуют в препарате.

Специалисты обладают необходимыми знаниями и квалификацией в данной области техники, чтобы выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для использования в изобретении. Кроме того, существует ряд источников, доступных специалистам в данной области техники, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезны в выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению готовят с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые способы, обычно используемые в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном воплощении фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения, в частности внутривенного введения.

В одном воплощении фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения.

В одном воплощении фармацевтическая композиция предназначена для местного введения.

Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы (которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента) и водные и неводные стерильные суспензии (которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители). Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном путем сублимации (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Предназначенные для немедленного приема инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки; порошков и гранул; растворов или суспензий в водных или неводных жидкостях; съедобных пен или муссов; или жидких эмульсий типа масло-в-воде или жидких эмульсий типа вода-в-масле.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства может быть объединен с пероральным, нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Порошки, подходящие для включения в таблетки или капсулы, могут быть приготовлены путем измельчения соединения до частиц подходящего небольшого размера (например, посредством микронизации) и смешивания с аналогичным образом приготовленным фармацевтическим носителем, таким как пищевой углевод, например крахмал или маннит. Также может присутствовать ароматизатор, консервант, диспергирующий агент и краситель.

Капсулы могут быть получены посредством приготовления порошкообразной смеси, как описано выше, и наполнения сформированных желатиновых оболочек. Скользящие и смазывающие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль, могут быть добавлены к порошкообразной смеси перед процедурой наполнения. Разрыхлитель или солубилизатор, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, также может быть добавлен для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании капсулы.

Кроме того, когда желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, скользящие агенты, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, разрыхляющие агенты (разрыхлители) и красители также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или β -лактоза, сахаристые вещества кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное. Таблетки готовят, например, посредством приготовления порошкообразной смеси, гранулирования или агрегирования, добавления смазывающего вещества и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошкообразную смесь готовят посредством смешивания соответствующим образом измельченного соединения с разбавителем или основой, как описано выше, и возможно со связующим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, веществом, замедляющим растворение, таким как парафин; веществом, способствующим быстрому всасыванию, таким как соль четвертичного основания, и/или абсорбирующим агентом, таким как бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошкообразную смесь можно гранулировать посредством смачивания связующим веществом, таким как сироп, крахмальный клейстер, клейковина акации или растворы целлюлозных или полимерных материалов, и продавливания через сито. В качестве альтернативы гранулированию, порошкообразная смесь может быть пропущена через таблетировочную машину, и результатом являются комки неидеальной формы, разбиваемые на гранулы. Гранулы могут быть смазаны для предотвращения прилипания к формирующему таблетки пресс-инструменту посредством добавления стеариновой кислоты, стеарата, талька или минерального масла. Смазанную смесь затем спрессовывают в таблетки. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также можно объединять со свободно текучим инертным носителем и непосредственно спрессовывать в таблетки, не прибегая к стадиям гранулирования или агрегирования. Может быть предложено прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из изолирующего слоя шеллака, покрытия из сахара или полимерного материала и глянцевого покрытия из воска. К этим покрытиям могут быть добавлены красители, чтобы отличать различные единицы дозировки.

Жидкости для перорального введения, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в стандартной лекарственной форме, так чтобы определенное количество содержало заданное количество соединения. Сиропы могут быть приготовлены путем растворения соединения в соответствующим образом ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры готовят с использованием нетоксичного спиртового носителя. Суспензии могут быть приготовлены в виде препарата путем диспергирования соединения в нетоксичном носителе. Также могут быть добавлены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, консерванты, ароматизатор, такой как масло мяты перечной или природные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители и тому подобное.

Композиции для перорального введения могут быть разработаны так, чтобы обеспечивать профиль модифицированного высвобождения, чтобы способствовать или иным образом контролировать высвобождение терапевтически активного агента.

Когда это целесообразно, композиции в виде единиц дозировки для перорального введения могут быть микроинкапсулированы. Может быть приготовлена композиция для пролонгированного или продолжительного высвобождения, например, путем нанесения покрытия или заключения гранулированного материала в полимеры, воск или тому подобное.

Для композиций, подходящих и/или предназначенных для перорального введения, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может находиться в форме измельченных частиц, например полученных путем микронизации. Предпочтительный размер частиц измельченного (например микронизированного) соединения или соли определен величиной D_{50} от примерно 0,5 до примерно 10 мкм (например, как измерено с использованием лазерной дифракции).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть введены в форме липосомальных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтические композиции, предназначенные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, эмульсий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, пен, спреев, аэрозолей или масел. Такие фармацевтические композиции могут содержать традиционные вспомогательные вещества, которые включают консерванты, растворители для содействия проникновению лекарственного средства, соразтворители, смягчающие средства, пропелленты, модификаторы вязкости (желирующие агенты), поверхностно-активные вещества и носители, но не ограничиваются ими. В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для местного введения, содержащая от 0,01 до 10% или от 0,01 до 1% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли от массы композиции.

Для лечения глаза или других поверхностных тканей, например ротовой полости и кожи, композиции предпочтительно используют в виде мази, крема, геля, спрея или пены для местного применения. При приготовлении в виде мази активный ингредиент может быть использован либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активный ингредиент может быть приготовлен в виде крема с кремовой основой типа масло-в-воде или основой типа вода-в-масле.

Фармацевтические композиции, предназначенные для местного введения в глаз, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе. Композиции для введения в глаз будут иметь офтальмологически совместимый pH и осмоляльность.

В композицию по изобретению может быть включен один или более чем один офтальмологически приемлемый регулятор pH и/или буферный агент, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия и лактат натрия; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы могут быть включены в количестве, требуемом для поддержания pH композиции в офтальмологически приемлемом диапазоне. Одна или более чем одна офтальмологически приемлемая соль может быть включена в композицию в количестве, достаточном для доведения осмоляльности композиции до офтальмологически приемлемого диапазона. Такие соли включают соли, имеющие катионы натрия, калия или аммония и хлорид-, цитрат-, аскорбат-, борат-, фосфат-, бикарбонат-, сульфат-, тиосульфат- или бисульфит-анионы.

Устройство для доставки лекарственного средства в глаз может быть разработано для контролируемого высвобождения одного или более чем одного терапевтического агента с несколькими определенными скоростями высвобождения и замедленной кинетикой дозы и проницаемостью. Контролируемое высвобождение может быть достигнуто путем разработки полимерных матриц, включающих различные выбор и свойства биоразрушаемых/биоразлагаемых полимеров (например, поли(этиленвинил)ацетат (EVA), сверхгидролизированный поливинилацетат (PVA), гидроксилалкилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), поликапролактон, поли(гликолевая) кислота, поли(молочная) кислота, полиангидрид) с молекулярными массами, кристаллическостью, соотношениями сополимеров, условиями обработки, поверхностной обработкой, геометрией, добавлением эксципиентов и полимерными покрытиями, которые ускоряют диффузию лекарственного средства, эрозию, растворение и осмос.

Фармацевтические композиции для доставки в глаз также включают желируемую *in situ* водную композицию. Такая композиция содержит желирующий агент в концентрации, эффективной для стимуляции желирования при контакте с глазом или слезной жидкостью. Подходящие желирующие агенты включают термоотверждающиеся полимеры, но не ограничиваются ими. Использованный здесь термин "желируемый *in situ*" включает не только жидкости с низкой вязкостью, которые образуют гели при контакте с глазом или слезной жидкостью, но также включает более вязкие жидкости, такие как полужидкие и тиксотропные гели, которые проявляют существенную повышенную вязкость или густоту при введении в глаз. См., например, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3; 57:1595-639, включенную здесь посредством ссылки, с целью изучения примеров полимеров для использования в доставке лекарственных средств в глаз.

Лекарственные формы для назального или ингаляционного введения могут быть легко приготовлены в виде аэрозолей, растворов, суспензий, гелей или сухих порошков.

Для композиций, подходящих и/или предназначенных для ингаляционного введения, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находились в форме измельченных частиц, например, полученных путем микронизации. Предпочтительный размер частиц измельченного (например микронизированного) соединения или соли определен величиной D_{50} от примерно 0,5 до примерно 10 мкм (например, как измерено с использованием лазерной дифракции).

Аэрозольные композиции, например для ингаляционного введения, могут содержать раствор или мелкодисперсную суспензию активного вещества в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе. Аэрозольные композиции могут быть представлены в количествах, соответствующих однократному или многократному приему, в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или сменного баллончика для применения с распылителем или ингалятором. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор с однократной дозой или аэрозольный дозатор, оснащенный дозирующим клапаном (дозированный ингалятор), который предназначен для утилизации, как только содержимое контейнера будет израсходовано.

Когда лекарственная форма содержит аэрозольный распылитель, она предпочтительно будет содержать подходящий пропеллент под давлением, такой как сжатый воздух, диоксид углерода, или органический пропеллент, такой как гидрофторуглерод (HFC). Подходящие HFC пропелленты включают 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан и 1,1,1,2-тетрафторэтан. Аэрозольные лекарственные формы могут также иметь форму помпового распылителя. Аэрозоль под давлением может содержать раствор или суспензию активного соединения. Это может потребовать включения дополнительных эксципиентов, например со-

растворителей и/или поверхностно-активных веществ для улучшения дисперсионных характеристик и гомогенности суспензионных препаратов. Препараты в виде растворов также могут требовать добавления соразтворителей, таких как этанол.

Для фармацевтических композиций, подходящих и/или предназначенных для ингаляционного введения, фармацевтическая композиция может представлять собой сухую порошковую ингалируемую композицию. Такие композиции могут содержать порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль (предпочтительно в измельченной форме, например в микронизированной форме) и, возможно, модификатор активности, такой как L-лейцин или другая аминокислота и/или металлическая соль стеариновой кислоты, такая как стеарат магния или кальция. Предпочтительно, сухая порошковая ингалируемая композиция содержит сухую порошковую смесь лактозы, например моногидрата лактозы, и соединения формулы (I) или его соли. Такие композиции могут быть введены пациенту с использованием подходящего устройства, такого как устройство DISKUS®, поставляемого GlaxoSmithKline, которое описано, например, в GB 2242134 A.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде жидкого препарата для доставки из дозатора жидкости, например дозатора жидкости, имеющего дозирующую насадку или дозирующий наконечник, через который отмеренная доза жидкого препарата дозируется при приложении усилия пользователя к насосному механизму дозатора жидкости. Такие дозаторы жидкости обычно оснащены резервуаром многократного дозирования жидкого препарата, причем дозы распределяются при последовательных приведениях насоса в действие. Дозирующей насадке или наконечнику может быть придана форма для введения в ноздри пользователя для струйного дозирования жидкого препарата в полость носа. Дозатор жидкости вышеупомянутого типа описан и проиллюстрирован в международной заявке на патент № WO 2005/044354 A1.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от ряда факторов, включая, например, возраст и вес пациента, точное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, природу препарата и путь введения, и, в конечном счете, будет определяться на усмотрение лечащего врача или ветеринара. В фармацевтической композиции каждая единица дозировки для перорального или парентерального введения предпочтительно содержит от 0,01 мг до 3000 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 1000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. Каждая единица дозировки для назального или ингаляционного введения предпочтительно содержит от 0,001 мг до 50 мг, более предпочтительно от 0,01 до 5 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

Фармацевтически приемлемые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в суточной дозе (для взрослого пациента), например пероральной или парентеральной дозе от 0,01 до 3000 мг в сутки, от 0,5 до 1000 мг в сутки или от 100 до 2500 мг в сутки, или назальной или ингаляционной дозе от 0,001 до 50 мг в сутки или от 0,01 до 5 мг в сутки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. Это количество может быть дано в виде одной дозы в сутки или, чаще, в виде нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти или шести) субдоз в сутки, так что общая суточная доза является такой же. Эффективное количество его соли может быть определено как доля эффективного количества соединения формулы (I) per se.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Таким образом, виды комбинационной терапии по настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и использованием по меньшей мере одного другого терапевтически активного агента. Соединение(я) формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и другой(ие) терапевтически активный(е) агент(ы) могут быть введены вместе в одной фармацевтической композиции или отдельно, и при раздельном введении это может быть осуществлено одновременно или последовательно в любом порядке. Количество соединения(ий) формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и другого(их) терапевтически активного(ых) агента(ов) и относительные моменты времени их введения будут выбраны так, чтобы достичь требуемого терапевтического эффекта от комбинации. Таким образом, в дополнительном аспекте предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более чем одним другим терапевтически активным агентом.

Таким образом, в одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтическим агентом или включать такой агент, например, выбранный из антибиотиков, противовирусных агентов, глюкокортикостероидов, антагонистов мускариновых рецепторов, агонистов β -2 рецепторов и аналогов витамина D3. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть использована в комбинации с дополнительным терапев-

тическим агентом, который подходит для лечения рака. Примеры таких дополнительных терапевтических агентов описаны в *Cancer Principles and Practice of Oncology* V.T. Devita and S. Hellman (редакторы), 6-е издание (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, на основании конкретных свойств лекарственных средств и рассматриваемого вида рака. Дополнительные терапевтические агенты, используемые в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, включают антимикротрубочковые агенты (такие как дитерпеноиды и винкаалкалоиды); координационные комплексы платины; алкилирующие агенты (такие как азотистые иприты, оксазафосфорины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены); антибиотические агенты (такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины); ингибиторы топоизомеразы II (такие как эпиподофиллотоксины); антиметаболиты (такие как пуриновые и пиримидиновые аналоги и антифолатные соединения); ингибиторы топоизомеразы I (такие как камптотецины; гормоны и гормональные аналоги); ингибиторы путей сигнальной трансдукции (такие как ингибиторы рецепторов тиропсина); ингибиторы ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы; иммунотерапевтические агенты (такие как ингибиторы PD-1 (белка программируемой клеточной гибели-1), включая ниволумаб и пембролизумаб, и ингибиторы CTLA-4 (антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 типа), включая ипилимумаб); проапоптотические агенты; эпигенетические или транскрипционные модуляторы (такие как ингибиторы деацетилазы гистонов) и ингибиторы передачи сигналов клеточного цикла, но не ограничиваются ими.

Следует понимать, что когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами, обычно вводимыми посредством ингаляционного, внутривенного, перорального или интраназального пути, тогда полученную фармацевтическую композицию можно вводить теми же путями. Альтернативно, отдельные компоненты композиции могут быть введены различными путями.

Специалисту в данной области техники будет ясно, что, когда это целесообразно, другой(ие) терапевтический(ие) агент(ы) можно использовать в форме солей, например в форме солей щелочных металлов или аммониевых солей, или в форме солей присоединения кислот, или пролекарств, или в форме сложных эфиров, например сложных эфиров низших алкилов, или в форме сольватов, например гидратов, для оптимизации активности и/или стабильности и/или физических свойств, таких как растворимость, терапевтического агента. Также будет ясно, что, когда это целесообразно, терапевтические агенты могут быть использованы в оптически чистой форме.

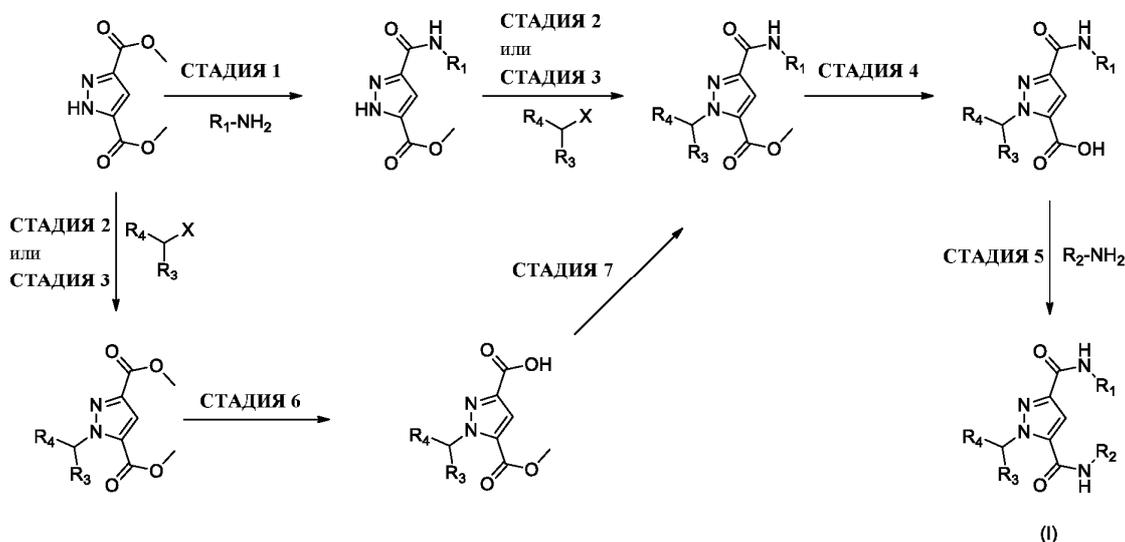
Комбинации, описанные выше, могут быть легко предоставлены для применения в форме фармацевтической композиции, и, таким образом, фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом представляют собой дополнительный аспект изобретения.

Общие способы синтеза.

Соединения по изобретению могут быть получены разнообразными способами. Любая ранее определенная величина сохраняет ранее определенное значение, если не оговорено особо. Иллюстративные общие способы синтеза изложены в следующих схемах и могут быть легко адаптированы для получения других соединений по изобретению. Конкретные соединения по изобретению получают, как описано в разделе "Примеры".

Соединения формулы (I) могут быть получены так, как описано в любой из схем, приведенных ниже.

Схема 1



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано выше, и X представляет собой либо Br, Cl, либо OH. В соответствии со стадиями, показанными на вышеприведенной схеме 1, могут быть использованы

следующие условия реакции.

Стадия 1: представляет собой амидирование сложного эфира и может быть проведена с использованием соответствующего амина формулы R_1-NH_2 , возможно в присутствии подходящего растворителя, такого как THF (тетрагидрофуран), при подходящей температуре, такой как от 0°C до комнатной температуры.

Стадия 2: представляет собой реакцию сочетания Мицунобу, где X представляет собой OH, и может быть проведена с использованием любого подходящего спирта в присутствии реагента сочетания Мицунобу, такого как либо DEAD (диэтилазодикарбоксилат), либо DIAD (диизопропилазодикарбоксилат), с подходящим фосфином, таким как Ph_3P ; или альтернативно, с подходящим фосфорановым реагентом, таким как CMBP (цианометилен)трибутилфосфоран, в подходящем растворителе, таком как THF или ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как комнатная температура или при 120°C.

Стадия 3: представляет собой реакцию алкилирования, где X представляет собой Br или Cl, и может быть проведена с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ацетон, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 4: представляет собой опосредованный основанием гидролиз сложного эфира и может быть проведена с использованием любого подходящего основания, такого как гидроксид лития, возможно в подходящем растворителе или смеси растворителей, такой как 1,4-диоксан и вода, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 5: представляет собой реакцию амидного сочетания и может быть проведена с использованием аминного реагента, R^2-NH_2 , в присутствии подходящего третичного амина, такого как триэтиламин или DIPEA (диизопропилэтиламин), в присутствии подходящего реагента амидного сочетания, такого как HATU (гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия), в подходящем растворителе, таком как DCM (дихлорметан) или DMF (диметилформамид), при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 6: представляет собой опосредованное кислотой расщепление сложного эфира и может быть проведена с использованием любой подходящей кислоты, такой как серная кислота, возможно в подходящем растворителе или смеси растворителей, такой как 1,4-диоксан и вода, при подходящей температуре, такой как температура дефлегмации (нагревание с обратным холодильником).

Стадия 7: представляет собой реакцию амидного сочетания и может быть проведена с использованием аминного реагента, R^1-NH_2 , в присутствии подходящего третичного амина, такого как триэтиламин или DIPEA, в присутствии подходящего реагента амидного сочетания, такого как HATU, в подходящем растворителе, таком как DCM или DMF, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что может быть полезно защитить одну или более чем одну функциональную группу описанных выше соединений. Примеры защитных групп и способы их удаления могут быть найдены в T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006), включенном здесь посредством ссылки в части, касающейся таких методик.

Подходящие защитные группы амина включают ацил (например, ацетил, карбамат (например, 2',2',2'-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил) и арилалкил (например, бензил), которые могут быть удалены посредством кислотного расщепления (например, при использовании кислоты, такой как соляная кислота в 1,4-диоксане или трифторуксусная кислота в дихлорметане) или восстановления (например, гидрогенолиза бензильной или бензилоксикарбонильной группы или восстановительного отщепления 2',2',2'-трихлорэтоксикарбонильной группы с использованием цинка в уксусной кислоте), как подходит. Другие подходящие защитные группы амина включают трифторацетил ($-COCF_3$), который может быть удален посредством катализируемого основанием гидролиза.

Следует понимать, что в любом из способов, описанных выше, точный порядок стадий синтеза, посредством которых различные группы и группировки вводят в молекулу, может быть изменен. Специалисту в данной области техники будет понятно, что группы или группировки, вводимые на одной стадии процесса, не должны подвергаться последующим превращениям и взаимодействиям, и он соответствующим образом выберет порядок стадий синтеза.

Некоторые промежуточные соединения, описанные выше, образуют дополнительный аспект изобретения.

Для любых из описанных выше взаимодействий или способов могут быть использованы общепринятые методы нагревания и охлаждения, например масляные бани с регулируемой температурой или нагревательные блоки с контролируемой температурой, и бани со смесью льда и соли или бани со смесью сухого льда и ацетона, соответственно. Могут быть использованы общепринятые методы выделения, например, экстракция из водных или неводных растворителей или в водные или неводные растворители. Могут быть использованы общепринятые методы сушки органических растворителей, растворов или экстрактов, такие как встряхивание с безводным сульфатом магния или безводным сульфатом натрия, или пропускание через гидрофобную фритту. Если требуется, могут быть использованы общепринятые методы очистки, например кристаллизация и хроматография, например хроматография на диоксиде кремния или обращенно-фазовая хроматография. Кристаллизация может быть проведена с использованием общепринятых растворителей, таких как этилацетат, метанол, этанол или бутанол, или их водные

смеси. Будет понятно, что конкретные значения времени протекания реакций и температуры обычно могут быть определены посредством методов контроля за протеканием реакции, например посредством тонкослойной хроматографии и ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия).

Основные способы.

Общие подробности эксперимента.

Все упоминаемые температуры приведены в °С.

Использованные в данном документе символы и условные обозначения в описании способов, на схемах и в примерах соответствуют символам и условным обозначениям, которые используются в современной научной литературе, например в Journal of the American Chemical Society. Если не оговорено особо, все исходные вещества были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки. Конкретно, следующие сокращения могут быть использованы в примерах и по всему тексту описания.

Сокращения.

AcOH - уксусная кислота;

а.е.м - атомные единицы массы;

водн. - водный;

BOC/Voc - трет-бутилоксикарбонил;

Cs₂CO₃ - карбонат цезия;

CHCl₃ - хлороформ;

CMBP - (цианометилен)трибутилфосфоран;

CPME - циклопентилметилловый эфир;

CV - объем колонки;

DCM - дихлорметан;

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;

DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия;

DIPEA - диизопропилэтиламин;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

DMF - диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

DMSO-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид;

DPPA - дифенилфосфорилазид;

Et₃N - триэтиламин;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

ч - час(ы);

HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуория;

HBr - бромоводород;

HCl - соляная кислота;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

Isolera - система флеш-очистки от компании Biotage;

K₂CO₃ - карбонат калия;

LiCl - хлорид лития;

ЖХ-МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;

LiOH - гидроксид лития;

M - молярная (концентрация);

MDAP - масс-направленная автопрепаративная хроматография;

MeCN - ацетонитрил;

MeOH - метанол;

2-MeTHF - 2-метилтетрагидрофуран;

мин - минута(ы);

МС - масс-спектрометрия;

Ms-Cl - метансульфонилхлорид;

N - нормальная (концентрация);

N₂ - азот;

NaBH₄ - борогидрит натрия;

Na₂CO₃ - карбонат натрия;

NaNH₂ - гидрид натрия;

NaHCO₃ - бикарбонат натрия;

NaOH - гидроксид натрия;

Na₂SO₄ - сульфат натрия;

NH₃ - аммиак;

NH₄Cl - хлорид аммония;

NUT - ядерный белок в яичке;
 перекр. - перекрытый;
 PPh₃ - трифенилфосфин;
 RBF - круглодонная колба;
 Rt - время удерживания;
 к.т. - комнатная температура;
 насыщ. - насыщенный;
 SCX - сильный катионообменный сорбент Isolute SPE;
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография;
 SiO₂ - диоксид кремния;
 SNAP - картридж для флэш-хроматографии от компании Biotage® (диоксид кремния);
 SP4 - система флэш-очистки от компании Biotage®;
 ТФЭ - твердофазная экстракция;
 Т₃Р - пропилфосфоновый ангидрид;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 THF - тетрагидрофуран;
 TBDMS-Cl - трет-бутилдиметилсилилхлорид;
 TCX - тонкослойная хроматография;
 Ts - тозил;
 pTsCl - тозилхлорид;
 УЭЖХ - ультраэффективная жидкостная хроматография;
 УФ - ультрафиолет;
 Ксантфос - 1,1'-(9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис[1,1-дифенилфосфин].

Наименования следующих соединений были получены с использованием программы для наименования соединений "ACD Name Pro 6.02" или с использованием наименований функциональных групп из Chem Draw Ultra 12.0.

Методика ЖХ-МС.

Формиатный способ.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм i.d. (внутренний диаметр), диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 40°C.

Использованные растворители.

А - 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде;

В - 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм.

Условия МС

МС

Waters ZQ

Режим ионизации:

электроспрей с попеременным сканированием в положительном и отрицательном режиме

Диапазон сканирования:

от 100 до 1000 а.е.м.

Время сканирования:

0,27 с

Задержка между сканированиями:

0,10 с

Задержка между сканированиями:

0,10 с

Способ с высоким значением pH.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 40°C.

Использованные растворители.

А - 10 мМ гидрокарбонат аммония в воде, доведенный до рН 10 раствором аммиака;

В - ацетонитрил.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм.

Условия МС

МС

Waters ZQ

Режим ионизации:

электроспрей с попеременным сканированием в положительном и отрицательном режиме

Диапазон сканирования:

от 100 до 1000 а.е.м.

Время сканирования:

0,27 с

Задержка между сканированиями:

0,10 с

ТФА способ.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 40°C.

Использованные растворители.

А - 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в воде;

В - 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	1	95	5
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	95	5

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм.

Условия МС

МС

Waters ZQ

Режим ионизации:

электроспрей с попеременным сканированием в положительном и отрицательном режиме

Диапазон сканирования:

от 100 до 1000 а.е.м.

Время сканирования:

0,27 с

Задержка между сканированиями:

0,10 с

Способ А.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity VEN C18 (50×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 35°C. Использованные растворители: А - 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде; В - 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	0,6	97	3
0,4	0,6	97	3
3,2	0,6	2	98
3,8	0,6	2	98
4,2	0,6	97	3
4,5	0,6	97	3

Способ В.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity VEN C18 (50×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 35°C.

Использованные растворители.

А - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде;

В - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	0,6	97	3
0,4	0,6	97	3
3,2	0,6	2	98
3,8	0,6	2	98
4,2	0,6	97	3
4,5	0,6	97	3

Способ С.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Xbridge C18 (150×4,6 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 3,5 мкм) при 35°C.

Использованные растворители.

А - 0,05% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в воде;

В - ацетонитрил.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	1,0	95	5
0,5	1,0	95	5
7	1,0	5	95
14	1,0	5	95
14,5	1,0	95	5
15	1,0	95	5

Способ D.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity VEN C18 (100×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 35°C.

Использованные растворители.

А - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле;

В - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	0,45	3	97
0,4	0,45	3	97
7,5	0,45	98	2
9,5	0,45	98	2
9,6	0,45	3	97
10	0,45	3	97

Способ Е.

Условия ЖХ.

Анализ УЭЖХ проводили на колонке Acquity VEN C18 (50×2,1 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 1,7 мкм) при 35°C.

Использованные растворители.

А - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле;

В - 0,05% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде.

Использованный градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	0,45	3	97
0,4	0,45	3	97
4,0	0,45	98	2
4,5	0,45	97,5	2,5
5,0	0,45	3	97
5,5	0,45	3	97

Основные способы очистки посредством MDAP.

Ниже приведены примеры способов масс-направленной автопрепаративной хроматографии (MDAP), которые были использованы или могут быть использованы в очистке соединений.

MDAP (с высоким значением pH). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке Xselect CSH C18 (150×30 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 10 mM бикарбонатом аммония в воде со значением pH, доведенным до 10 раствором аммиака, (растворитель А) и ацетонитрилом (растворитель В), с использованием градиента элюирования от 0 до 100% растворителя В за 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ при использовании попеременного сканирования в режиме положительной и отрицательной ионизации в электроспрее. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

MDAP (форматная). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке Xselect CSH C18 (150×30 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 0,1% муравьиной кислотой в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислотой в ацетонитриле (растворитель В), при использовании градиента элюирования от 0 до 100% растворителя В за 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ при использовании попеременного сканирования в режиме положительной и отрицательной ионизации в электроспрее. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

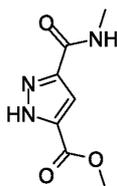
MDAP (TFA). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке Xselect CSH C18 (150×30 мм i.d., диаметр зерна наполнителя 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 0,1% об./об. раствором трифторуксусной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% об./об. раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), при использовании градиента элюирования от 0 до 100% растворителя В за 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой суммированный сигнал длин волн от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ при использовании попеременного сканирования в режиме положительной и отрицательной ионизации в электроспрее. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

ЯМР.

Спектры снимали на ЯМР-томографе с частотой либо 400 МГц, либо 600 МГц при 302 К.

Промежуточное соединение 1: метил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат

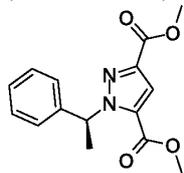


Раствор диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (10 г; 54,3 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluorogchem) в метанамина (5% (мас.) раствор в воде) (67,5 г; 109 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Spectrochem) перемешивали в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Через 16 ч реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (500 мл) и промывали рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил-5-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (4 г; 14,19 ммоль; выход 26%) неочищенного соединения. Взаимодействие повторяли снова в том же масштабе с получением дополнительных 3,8 г неочищенного соединения и вновь при использовании раствора диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (20 г; 54,3 ммоль) в метанамина (5% (мас.) раствор в воде) (67,5 г; 109 ммоль) перемешивали в атмосфере азота при 0°C, используя те же методы обработки, как описано выше, с получением дополнительных 7 г неочищенного продукта. Объединенные порции неочищенного продукта очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель 100-200), элюируя 0-10% MeOH в DCM. Требуемые фракции собирали и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (10 г). Его разбавляли безводным метанолом (100 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч твердое вещество фильтровали через воронку Бюхнера, промывали охлажденным безводным метанолом (20 мл) и остаток затем промывали пентаном и сушили с получением метил-5-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (8 г; 43,6 ммоль; выход 20%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14.27 (ушир. s, 1H), 8.42 (ушир. s, 1H), 7.22 (ушир. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (d, J=4,6 Гц, 3H).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,44 мин, [МН]⁺ составляет 184,1.

Промежуточное соединение 2: метил-(S)-диметил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат

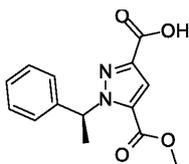


Диизопропил-(Е)-дiazен-1,2-дикарбоксилат (8,24 г; 40,7 ммоль) по каплям добавляли в суспензию диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (5 г; 27,2 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluorogchem), (R)-1-фенилэтан-1-ола (3,98 г; 32,6 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) и полимер-связанного трифенилфосфина 3 ммоль/г (13,70 г; 40,7 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) в 2-МеТНФ (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи, давая ей нагреться до комнатной температуры. В отдельном взаимодействии диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат (2 г; 10,86 ммоль), (R)-1-фенилэтан-1-ол (1,592 г; 13,03 ммоль) и полимер-связанный трифенилфосфин 3 ммоль/г (5,48 г; 16,29 ммоль) объединяли в круглодонной колбе, добавляли 2-МеТНФ (50 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота, охлаждая на ледяной бане в течение 30 мин, затем по каплям добавляли диизопропил-(Е)-дiazен-1,2-дикарбоксилат (3,29 г; 16,29 ммоль) в течение 30 мин и полученную смесь перемешивали в течение ночи, давая ей нагреться до комнатной температуры. Реакционные смеси объединяли, объединенную суспензию фильтровали и твердый полимер-связанный трифенилфосфин(оксид) промывали EtOAc (100 мл). Затем объединенные органические слои промывали водой (200 мл), сушили и упаривали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на колонке с 340 г диоксида кремния, элюируя смесью 0-25% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением диметил-(S)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (7,2 г; 24,97 ммоль; выход 66%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7.39 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.63 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,13 мин, [МН]⁺ составляет 289,2.

Промежуточное соединение 3: (S)-5-(метоксикарбонил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

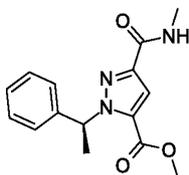


Диметил-(S)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат (15 г; 52,0 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (60 мл), затем добавляли воду (120 мл) с последующим добавлением по каплям H_2SO_4 (1,664 мл; 31,2 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 суток, затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы, которую растворяли в DCM и загружали на колонку с 340 г диоксида кремния, затем элюировали смесью 0-50% (1% AcOH/EtOAc)/циклогексан и содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением (S)-5-(метоксикарбонил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (6,7 г; 24,43 ммоль; выход 47%) в виде бесцветного твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7.46 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.66 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.00 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). Ни один способный к обмену протон не зарегистрирован.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,96 мин, $[MH]^+$ составляет 275,3.

Промежуточное соединение 4: (S)-метил-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

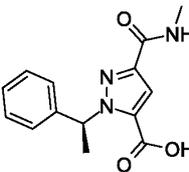


(S)-5-(Метоксикарбонил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (2 г; 7,29 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли Et_3N (1,525 мл; 10,94 ммоль) и NATU (3,33 г; 8,75 ммоль) с последующим добавлением метанамина (2M в THF) (3,65 мл; 7,29 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем промывали водой (20 мл) и 0,5M HCl (20 мл). Органический слой сушили и упаривали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на колонке с 50 г диоксида кремния с получением метил-(S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,1 г; 7,31 ммоль; выход 100%) в виде бесцветной смолы.

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7.38 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 6.96 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.63 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.92 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,99 мин, $[MH]^+$ составляет 288,2.

Промежуточное соединение 5: (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

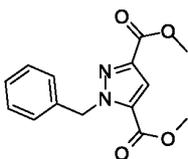


Метил-(S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (4,2 г; 14,62 ммоль) растворяли в смеси метанола (10 мл) и THF (10 мл), затем добавляли NaOH (2M водный раствор; 14,62 мл; 29,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом, остаток растворяли в воде (30 мл) и промывали эфиром, затем водный слой подкисляли 2M HCl до pH 4 и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, охлаждая на ледяной бане. Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации с получением (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3,3 г; 12,07 ммоль; выход 83%) в виде бесцветного твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 13.62 (ушир. s, 1H), 8.26 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.61 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 2.77 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 1.80-1.91 (m, 3H).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,86 мин, $[MH]^+$ составляет 274,2.

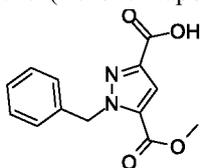
Промежуточное соединение 6: диметил-1-бензил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



В раствор диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (10 г; 54,3 ммоль) в ацетоне (100 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при 0°C, добавляли K₂CO₃ (15,01 г; 109 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилбромида (7,10 мл; 59,7 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с n-пентаном (3×10 мл), затем сушили под вакуумом с получением чистого диметил-1-бензил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (8,5 г; 31,0 ммоль; выход 57%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 4,87 мин, [МН]⁺ составляет 275,0.

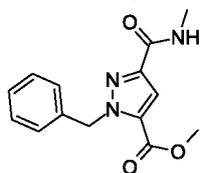
Промежуточное соединение 7: 1-бензил-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



В раствор диметил-1-бензил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (30 г; 109 ммоль) в 1,4-диоксане (140 мл) и воде (280 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли конц. H₂SO₄ (2,92 мл; 54,7 ммоль; 18,4M) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 72 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3×125 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 15% EtOAc в n-гексане и собранные фракции исходного вещества концентрировали при пониженном давлении с извлечением исходного вещества (15 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Колонку затем элюировали 60% EtOAc в гексане и собранные чистые фракции концентрировали под вакуумом с получением чистой 1-бензил-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (6 г) в виде белого твердого вещества. Содержащие примеси фракции также выделяли с получением дополнительных 10 г неочищенной смеси, которую добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 60% EtOAc в гексане с получением дополнительных чистых фракций. Их концентрировали под вакуумом с получением второй порции чистого требуемого продукта (5,5 г), которую объединяли с первой порцией с получением 1-бензил-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (11,5 г; 44,0 ммоль; выход 40%) в виде не совсем белого твердого вещества. Затем колонку промывали EtOAc с получением дополнительной порции содержащего примеси продукта (3,4 г).

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 4,89 мин, [МН]⁺ составляет 261,0.

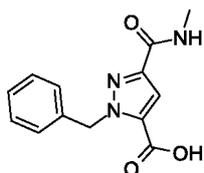
Промежуточное соединение 8: метил-1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



В раствор 1-бензил-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (13,6 г; 50,7 ммоль) и DIPEA (26,6 мл; 152 ммоль) в DMF (100 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли NATU (28,9 г; 76 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида метанамина (4,11 г; 60,8 ммоль) одной порцией в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 65% EtOAc в n-гексане и собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (12,1 г; 42,7 ммоль; выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 2,32 мин, [МН]⁺ составляет 274,1.

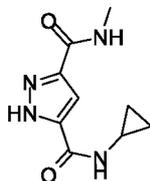
Промежуточное соединение 9: 1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



В раствор метил-1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (12,1 г; 42,7 ммоль) в THF (70 мл) и воде (70 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли LiOH (5,11 г; 213 ммоль) одной порцией в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (20 мл), затем водный слой промывали EtOAc (3×15 мл). Затем pH водного слоя доводили с помощью 2н. HCl до pH 1, затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 85% EtOAc в n-гексане и собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта 1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (8,5 г; 32,8 ммоль; выход 77%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 3,25 мин, $[M]^{+}$ составляет 260,1.

Промежуточное соединение 10: N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



В раствор 1-бензил-N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (500 мг; 1,525 ммоль; относительно получения см. пример 92) в этаноле (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, одной порцией добавляли гидроксид палладия на угле (100 мг; 0,712 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита, затем промывали этанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (3×1 мл) с получением кристаллического твердого вещества, фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом с получением N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (250 мг; 1,045 ммоль; выход 68,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 1,29 мин, $[M]^{+}$ составляет 209,3.

Промежуточное соединение 11: N⁵-циклопропил-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



В раствор N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (250 мг; 1,045 ммоль) в DMF (2 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли K₂CO₃ (433 мг; 3,13 ммоль) с последующим добавлением (1-бромэтил)бензола (232 мг; 1,253 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×15 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Он содержал два региоизомера.

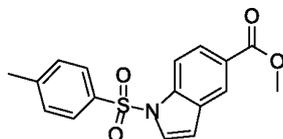
Региоизомер 1.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 3,40 мин, $[M]^{+}$ составляет 313,1.

Региоизомер 2.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 3,48 мин, $[M]^{+}$ составляет 313,1.

Промежуточное соединение 12: метил-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилат

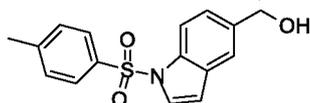


В раствор метил-1H-индол-5-карбоксилата (2 г; 11,42 ммоль) в DMF (15 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при 0°C, порциями добавляли NaN (0,548 г; 13,70 ммоль; 60% дисперсия в минеральном

масле), затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре, затем при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего порциями добавляли рTsCl (2,61 г; 13,70 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали холодной водой (3×15 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 15% EtOAc в н-гексане, и собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилата (1,9 г; 5,59 ммоль; выход 49,0%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 3,27 мин, $[M]^{+}$ составляет 330,0.

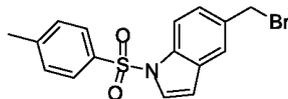
Промежуточное соединение 13: (1-тозил-1H-индол-5-ил)метанол



В раствор метил-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилата (1,9 г; 5,59 ммоль) в DCM (20 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, по каплям добавляли раствор DIBAL-H (25,2 мл; 25,2 ммоль; 1M раствор в толуоле) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем гасили метанолом (0,226 мл; 5,59 ммоль) при -78°C и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную массу разбавляли насыщенным раствором сегнетовой соли (120 мл) и перемешивали в течение 16 ч, затем слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с н-пентаном (3×2 мл), затем сушили под вакуумом с получением (1-тозил-1H-индол-5-ил)метанола (1,70 г; 5,41 ммоль; выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 2,72 мин, $[M]^{+}$ составляет 300,0.

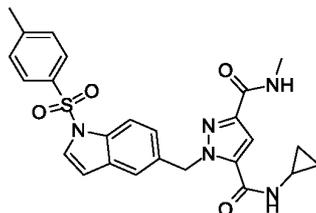
Промежуточное соединение 14: 5-(бромметил)-1-тозил-1H-индол



В раствор (1-тозил-1H-индол-5-ил)метанола (1,70 г; 5,41 ммоль) в DCM (20 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, по каплям добавляли раствор HBr (0,294 мл; 5,41 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали и твердый продукт сушили под вакуумом с получением 5-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (1,48 г; 3,49 ммоль; выход 65%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 3,47 мин, $[M]^{+}$ составляет 365,9.

Промежуточное соединение 15: N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1-((1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксимид

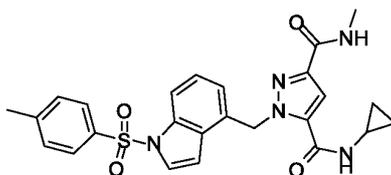


В раствор N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1H-пирозол-3,5-дикарбоксимида (300 мг; 1,366 ммоль) в DMF (2 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли K_2CO_3 (566 мг; 4,10 ммоль) с последующим добавлением по каплям 5-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (703 мг; 1,640 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (420 мг) в виде смеси региоизомеров, которые использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 2,82 мин, $[M]^{+}$ составляет 492,0. Региоизомер 1.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 2,85 мин, $[M]^{+}$ составляет 492,0. Региоизомер 2.

Промежуточное соединение 16: N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксимид

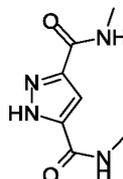


В раствор N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (300 мг; 1,366 ммоль) в ацетоне (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли K_2CO_3 (566 мг; 4,10 ммоль) с последующим добавлением 4-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (597 мг; 1,640 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали $EtOAc$ (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×15 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде смеси региоизомеров (550 мг), которые использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 4,39 мин, $[MH]^+$ составляет 492,1. Региоизомер 1.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 4,44 мин, $[MH]^+$ составляет 492,1. Региоизомер 2.

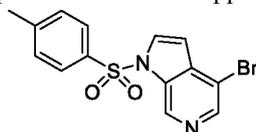
Промежуточное соединение 17: N^3, N^5 -диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



1H-пиразол-3,5-дикарбоновую кислоту (200 мг; 1,281 ммоль), метанамин (2M в THF; 0,705 мл; 1,409 ммоль) и $NATU$ (536 мг; 1,409 ммоль) объединяли в DMF (2 мл). Добавляли DIPEA (0,448 мл; 2,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали неочищенной на следующей стадии.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,37 мин, $[MH]^+$ составляет 183,1.

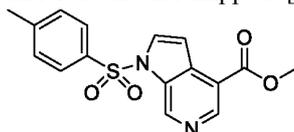
Промежуточное соединение 18: 4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



4-Бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (5 г; 25,4 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluogochem) растворяли в DMF (50 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота, затем небольшими порциями добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле; 1,319 г; 33,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин перед добавлением тозилхлорида (5,32 г; 27,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, давая ей нагреться до комнатной температуры, затем смесь разбавляли водой (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин, получая белую суспензию. Ее фильтровали и твердое вещество промывали водой, затем сушили с получением бесцветного твердого вещества. Неочищенный продукт суспендировали в эфире (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин, затем разбавляли циклогексаном (20 мл) и фильтровали с получением требуемого продукта (7,9 г; 22,49 ммоль; выход 89%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,24 мин, $[MH]^+$ составляет 351/353.

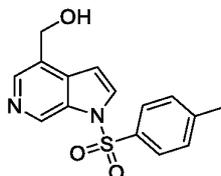
Промежуточное соединение 19: метил-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат



4-Бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (7,8 г; 22,21 ммоль), ацетат палладия(II) (0,499 г; 2,221 ммоль) и ксантофос (1,285 г; 2,221 ммоль) объединяли в круглодонной колбе, которую герметизировали мембраной Suba-seal и продували азотом. Добавляли DMF (20 мл), Et_3N (9,29 мл; 66,6 ммоль) и метанол (17,97 мл; 444 ммоль), сосуд продували монооксидом углерода из баллона, затем нагревали в атмосфере CO в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл), органический слой промывали 10% водн. раствором $LiCl$, сушили и упаривали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на колонке с 50 г диоксида кремния, элюируя смесью 0-100% $EtOAc$ /циклогексан, с получением требуемого продукта (4,4 г; 13,32 ммоль; выход 60%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,12 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 331,1.

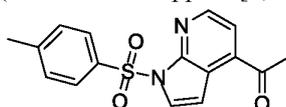
Промежуточное соединение 20: (1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)метанол



Метил-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (510 мг; 1,544 ммоль) помещали в DCM (15 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -78°C . DIBAL-H (1М в THF; 15,44 мл; 15,44 ммоль) по каплям добавляли в реакционную смесь и оставляли перемешиваться при -78°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (15 мл добавляли по каплям) при -78°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли сегнетову соль (насыщенная в 25 мл воды) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Смесь разделяли и органический слой промывали рассолом (50 мл), фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Это твердое вещество помещали в DCM (15 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли DIBAL-H (1М в THF; 15,44 мл; 15,44 ммоль) и затем реакционной смеси давали нагреться до -40°C . Оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (15 мл добавляли по каплям) при -40°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли сегнетову соль (насыщенная в 30 мл воды) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Смесь разделяли и органический слой промывали рассолом (2×25 мл), фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла (486 мг). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-50% смесью (3:1 EtOAc:EtOH) в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (148 мг; 0,416 ммоль; выход 27%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,57 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 303,1.

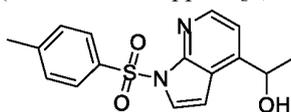
Промежуточное соединение 21: 1-(1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)этанон



1-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)этан-1-он (500 мг; 3,12 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Activate Scientific) растворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане в атмосфере азота. Порциями добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 150 мг; 3,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед нагреванием до комнатной температуры в течение 30 мин. Добавляли тозилхлорид (714 мг; 3,75 ммоль), получая оранжевую суспензию (экзотермическое добавление), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и гасили посредством добавления воды по каплям (3 мл). Смесь затем распределяли между этилацетатом (20 мл) и насыщ. водн. раствором LiCl (20 мл). Органический слой отделяли и водн. слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением примерно 1,5 г неочищенного коричневого остатка. Его очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 5-50% этилацетат/циклогексан, с получением требуемого продукта (438 мг; 1,254 ммоль; 40% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,12 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 315.

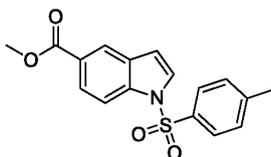
Промежуточное соединение 22: 1-(1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)этанол



В суспензию 1-(1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)этан-1-она (438 мг; 1,393 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли THF (4 мл) для повышения растворимости реакционной смеси с последующим добавлением борогидрида натрия (58,0 мг; 1,533 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1М раствор HCl (20 мл) и водный раствор экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали с получением требуемого продукта (493 мг; 1,325 ммоль; выход 95%) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,98 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 317.

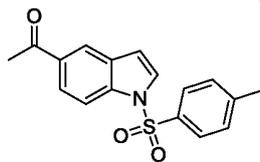
Промежуточное соединение 23: метил-1-тозил-1Н-индол-5-карбоксилат



Метил-1H-индол-5-карбоксилат (4,31 г; 24,60 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) помещали в DMF (50 мл) и охлаждали до 0°C. Небольшими порциями добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле; 1,181 г; 29,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли тозилхлорид (5,63 г; 29,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaN (0,480 г; 60% суспензия в минеральном масле) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (25 мл). Добавляли воду (175 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого твердого вещества. Смесь MeOH:DCM 1:1 (50 мл) добавляли к неочищенному продукту и добавляли свободнотекущий диоксид кремния (5 г). Растворитель удаляли под вакуумом и диоксид кремния загружали на картридж со 100 г силикагеля для колоночной хроматографии и элюировали 5-25% этилацетатом в циклогексане. Фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на картридж с 340 г силикагеля для колоночной хроматографии в минимальном количестве DCM и элюировали 0-25% этилацетатом в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (6,463 г; 18,64 ммоль; выход 76%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,27 мин, [МН]⁺ составляет 330,4.

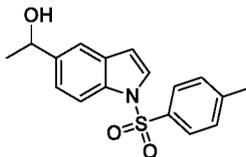
Промежуточное соединение 24: 1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этанон



1-(1H-Индол-5-ил)этан-1-он (1 г; 6,28 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluochem) помещали в DMF (10 мл) и охлаждали до 0°C. Небольшими порциями добавляли NaN (0,302 г; 7,54 ммоль; 60% дисперсия в минеральном масле) и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли тозил-Cl (1,437 г; 7,54 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество NaN (63 мг; 0,25 эквив.; 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (40 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (75 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт наносили на 100 г картридж ULTRA SNAP в минимальном количестве DCM и элюировали 0-5% этилацетатом в DCM. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением 1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этан-1-она (1,408 г; 4,27 ммоль; 68% выход) в виде твердого вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,20 мин, [МН]⁺ составляет 314,3.

Промежуточное соединение 25: 1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этанол

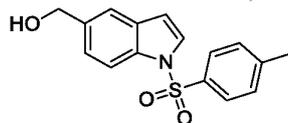


1-(1-Тозил-1H-индол-5-ил)этан-1-он (1,394 г; 4,45 ммоль) помещали в THF (40 мл), охлаждали до 0°C на ледяной бане и помещали в атмосферу азота. Добавляли борогидрид натрия (0,337 г; 8,90 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (0,169 г) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили 1н. HCl (20 мл). Затем экстрагировали DCM (2×25 мл) и объединенные органические слои фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением 1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этан-1-ола (1,398 г; 4,21 ммоль; выход 95%) в виде бесцветной смолы.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,11 мин, [М-Н]⁻

составляет 314,3.

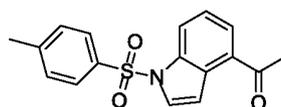
Промежуточное соединение 26: (1-тозил-1Н-индол-5-ил)метанол



Метил-1-тозил-1Н-индол-5-карбоксилат (1,027 г; 3,12 ммоль) помещали в THF (25 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли DIBAL-H (1М в THF; 8 мл; 8,00 ммоль) в течение 10 мин и реакцию смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли DIBAL-H (1М в THF; 6,5 мл; 6,50 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили MeOH (10 мл добавляли по каплям). Добавляли насыщенную сегнетову соль (50 мл) и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. В реакцию смесь добавляли воду (50 мл) и DCM (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали раствором (50 мл), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем в минимальном количестве DCM и элюировали 5-50% этилацетатом в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (876 мг; 2,76 ммоль; выход 89%) в виде бесцветной смолы.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,98 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 317.

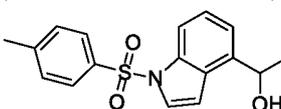
Промежуточное соединение 27: 1-(1-тозил-1Н-индол-4-ил)этанон



1-(1Н-Индол-4-ил)этан-1-он (500 мг; 3,14 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Activate Scientific) растворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане в атмосфере азота. Порциями добавляли гидрид натрия (151 мг; 3,77 ммоль; 60% дисперсия в минеральном масле) и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед нагреванием до комнатной температуры в течение 30 мин. Добавляли тозилхлорид (719 мг; 3,77 ммоль), получая оранжевую суспензию (экзотермическое добавление), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и гасили посредством добавления воды по каплям (3 мл). Смесь затем распределяли между этилацетатом (20 мл) и насыщ. водн. раствором LiCl (20 мл). Органический слой отделяли и водн. слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 1,11 г неочищенного коричневого остатка. Его очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 5-30% этилацетат/циклогексан, с получением требуемого продукта (809 мг; 2,323 ммоль; выход 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,24 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 314.

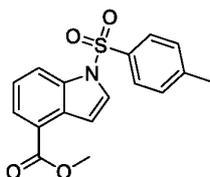
Промежуточное соединение 28: 1-(1-тозил-1Н-индол-4-ил)этанол



В суспензию 1-(1-тозил-1Н-индол-4-ил)этан-1-она (803 мг; 2,56 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли борогидрид натрия (107 мг; 2,82 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1,5 ч. THF (17 мл) добавляли для повышения растворимости реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Добавляли дополнительную порцию борогидрида натрия (107 мг; 2,82 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1М раствор HCl (20 мл) и водный раствор экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали с получением требуемого продукта (797 мг; 2,274 ммоль; выход 89%) в виде розового твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,12 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 314,2.

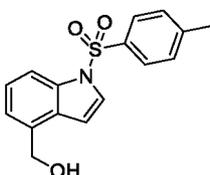
Промежуточное соединение 29: метил-1-тозил-1Н-индол-4-карбоксилат



Метил-1H-индол-4-карбоксилат (5 г; 28,5 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Alfa Aesar) помещали в DMF (50 мл) и охлаждали на ледяной бане. Порциями добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле; 1,370 г; 34,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли тозилхлорид (6,53 г; 34,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться и нагреваться в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл) и пропускали через гидрофобную фритту, затем концентрировали под вакуумом с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт наносили на картридж со 100 г силикагеля в минимальном количестве DCM и элюировали 5-25% этилацетатом в циклогексане. Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (6,554 г; 18,90 ммоль; выход 66%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,32 мин, [MН]⁺ составляет 330,2.

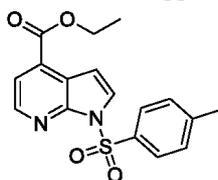
Промежуточное соединение 30: (1-тозил-1H-индол-4-ил)метанол



Метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилат (6,248 г; 18,97 ммоль) помещали в DCM (200 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -78°C. Медленно добавляли DIBAL-H (1 М; 83 мл; 83 ммоль) в течение приблизительно 30 мин и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 90 мин перед тем, как оставить для перемешивания и нагревания до комнатной температуры в течение выходных дней. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно гасили MeOH (2 мл в 0,1 мл аликвот). Добавляли насыщенный раствор сегнетовой соли (200 мл) и смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. Слои разделяли и органический слой пропускали через гидрофобную фритту, затем концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Неочищенный продукт наносили на картридж со 100 г силикагеля в минимальном количестве DCM и элюировали 5-50% этилацетатом в циклогексане. Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (5,172 г; 16,30 ммоль; выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,07 мин, [MН]⁺ составляет 301,2.

Промежуточное соединение 31: этил-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилат

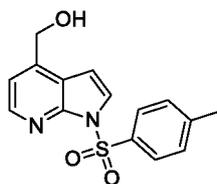


Этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилат (1,00 г; 5,26 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Alfa Aesar) помещали в DMF (10 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле; 0,252 г; 6,31 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли тозилхлорид (1,203 г; 6,31 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили водой (5 мл). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, добавляли рассол (50 мл) к остатку и экстрагировали его этилацетатом (2×50 мл). Этот органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт наносили на картридж со 50 г силикагеля в минимальном количестве DCM и элюировали 5-25% смесью (EtOAc:EtOH, 3:1) в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества кремового цвета. Этот неочищенный продукт помещали в смесь MeOH:DCM, 1:2, (15 мл) и добавляли свободнотекущий диоксид кремния (10 г). Растворитель удаляли под вакуумом и диоксид кремния загружали на 100 г картридж ULTRA SNAP и элюировали 5-25% смесью (EtOAc:EtOH, 3:1) в циклогексане. Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (1,084 г; 2,52 ммоль; выход 48%) в виде твердого

вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,27 мин, $[MН]^+$ составляет 345,1.

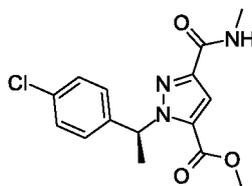
Промежуточное соединение 32: (1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метанол



Этил-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоксилат (936 мг; 2,72 ммоль) помещали в DCM (25 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -78°C . В реакционную смесь по каплям добавляли DIBAL-H (1М в THF; 27,2 мл; 27,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили MeOH (1 мл добавляли небольшими порциями) и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли сегнетову соль (насыщенная в 50 мл воды) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом (2×25 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого твердого вещества. Водные слои экстрагировали 10% MeOH в DCM (50 мл). Два полученных органических слоя объединяли, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла. Неочищенные продукты объединяли и наносили на картридж с 25 г силикагеля в минимальном количестве DCM и элюировали 5-40% смесью (EtOAc:EtOH, 3:1) в циклогексане. Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (659 мг; 2,07 ммоль; выход 76%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,92 мин, $[MН]^+$ составляет 303,1.

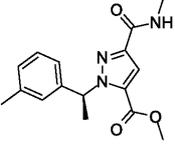
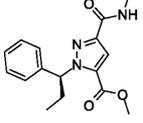
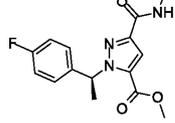
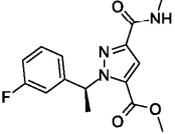
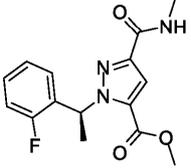
Промежуточное соединение 33: (S)-Метил-1-(1-(4-хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат

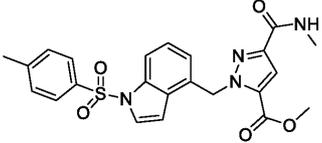
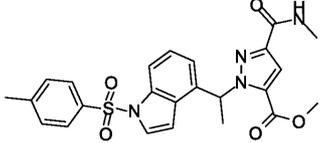
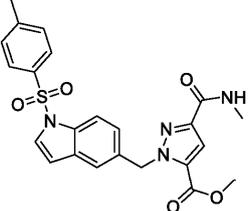
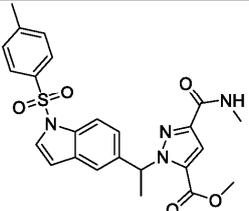


Метил-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,5 г; 2,73 ммоль) помещали в THF (20 мл) и ацетонитрил (5 мл). Добавляли (R)-1-(4-хлорфенил)этан-1-ол (0,4 мл; 2,96 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) и Ph_3P (1,078 г; 4,11 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C . По каплям добавляли DIAD (0,8 мл; 4,11 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 90 мин. В реакционную смесь добавляли EtOAc (25 мл) с последующим добавлением воды (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Неочищенный продукт наносили на 100 г картридж ULTRA SNAP в минимальном количестве DCM и элюировали 5-50% этилацетатом в циклогексане. Требуемые фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил-(S)-1-(1-(4-хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (415 мг; 1,225 ммоль; выход 45%) в виде бесцветной смолы.

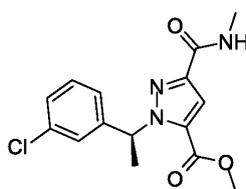
ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,08 мин, $[MН]^+$ составляет 322,4.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 33

Промежуточное соединение		ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
34	 <p>(S)-Метил-3-(метилкарбамоил)-1-(1-(мета-толил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,04 мин, 302,3
35	 <p>(S)-Метил-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,07 мин, 302,2
36	 <p>(S)-Метил-1-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,00 мин, 306,1
37	 <p>(S)-Метил-1-(1-(3-фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 0,99 мин, 306,4
38	 <p>(S)-Метил-1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 0,99 мин, 306,4

39	 <p>Метил-3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,18 мин, 467,3
40	 <p>Метил-3-(метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,22 мин, МН ⁺ 479
41	 <p>Метил-3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,16 мин, 467,5
42	 <p>Метил-3-(метилкарбамоил)-1-(1-(1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,23 мин, [М-Н] ⁺ при 479,5

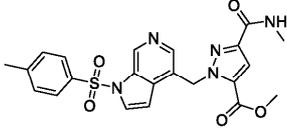
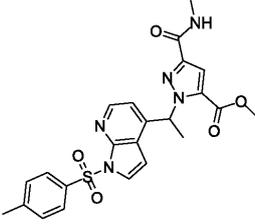
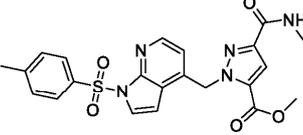
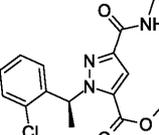
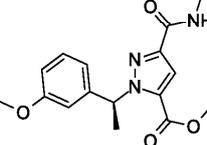
Промежуточное соединение 43: (S)-метил-1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



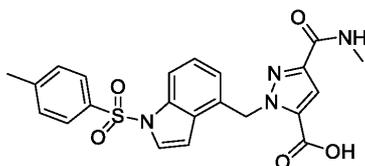
Метил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (0,5 г; 2,73 ммоль), (R)-1-(3-хлорфенил)этан-1-ол (0,513 г; 3,28 ммоль), цианометилтрибутилфосфоран (СМБФ) (1,432 мл; 5,46 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании TCI) и толуол (10 мл) добавляли в реакционный сосуд. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator до 150°C в течение 30 мин. После нагревания реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Неочищенный продукт наносили на 100 г картридж ULTRA SNAP в минимальном количестве DCM и элюировали 5-60% этилацетатом в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил-(S)-1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (462 мг; 1,364 ммоль; выход 50%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,09 мин, [МН]⁺ составляет 322,2.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 43

Промежуточное соединение		ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
44	 <p>Метил 3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 0,83 мин, 468,3
45	 <p>Метил 3-(метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,11 мин, 482,3
46	 <p>Метил 3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,06 мин, 468,2
47	 <p>(S)-Метил 1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 1,06 мин, 322,3
48	 <p>(S)-Метил 1-(1-(3-метоксифенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	Формиатная, 0,99 мин, 318,2

Промежуточное соединение 49: 3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

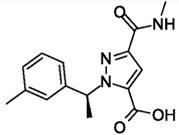
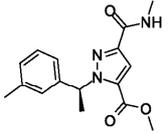
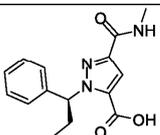
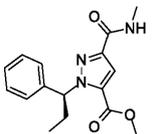


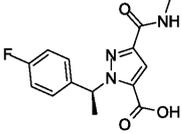
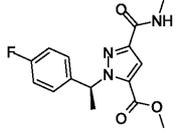
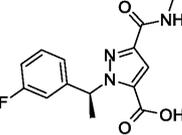
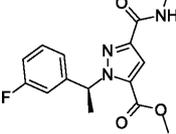
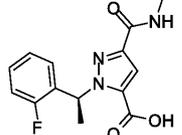
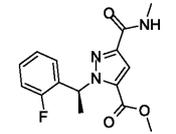
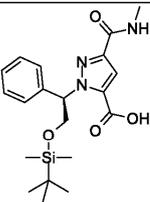
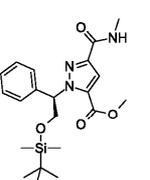
Метил-3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (265 мг; 0,426 ммоль) помещали в метанол (2,5 мл) и THF (2,5 мл). Добавляли 1M LiOH в воде (0,852 мл; 0,852 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали под ва-

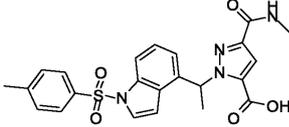
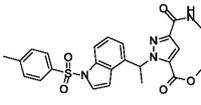
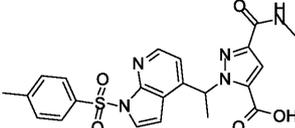
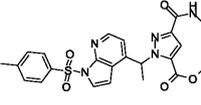
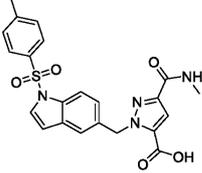
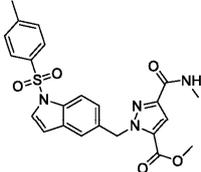
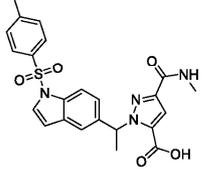
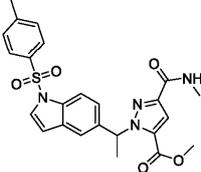
куумом. Остаток распределяли между этилацетатом и водой (10 мл каждого). Водный слой подкисляли 2М HCl и затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (173,5 мг; 0,326 ммоль; выход 77%) в виде белого твердого вещества.

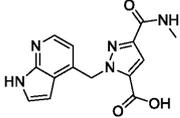
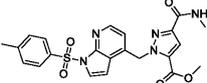
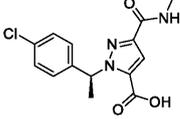
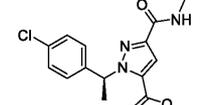
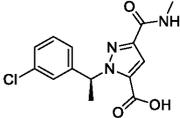
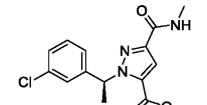
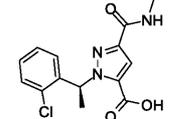
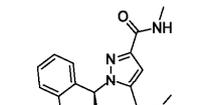
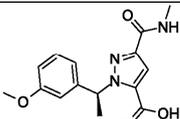
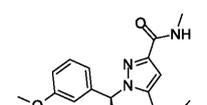
ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,13 мин, [МН]⁺ составляет 453,3.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 49

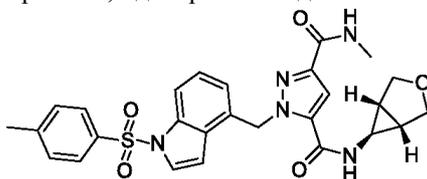
Промежуточное соединение		Используемое промежуточное соединение	ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
50	 <p>(S)-3-(Метилкарбамоил)-1-(1-(<i>мета</i>-толил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 34</p>	Формиатная, 0,86 мин, 274,2
51	 <p>(S)-3-(Метилкарбамоил)-1-(1-фенилпропил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 35</p>	Формиатная, 0,96 мин, 288,2

52	 <p>(S)-1-(1-(4-Фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 36</p>	Формиатная, 0,88 мин, 292,1
53	 <p>(S)-1-(1-(3-Фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 37</p>	Формиатная, 0,90 мин, 292,4
54	 <p>(S)-1-(1-(2-Фторфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 38</p>	Формиатная, 0,89 мин, 292,4
55	 <p>(R)-1-(2-((<i>tert</i>-Бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 90</p>	С высоким значением pH, 0,90 мин, 404,6

56	 <p>3-(Метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 40</p>	Формиатная, 1,16 мин, МН ⁺ 465
57	 <p>3-(Метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 45</p>	Формиатная, 1,06 мин, МН ⁺ 468
58	 <p>3-(Метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 41</p>	Формиатная, 1,11 мин, 453,6
59	 <p>3-(Метилкарбамоил)-1-(1-(1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 42</p>	Формиатная, 1,17 мин, [М-Н] ⁺ при 465,5

60	 <p>1-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 46</p>	Формиатная, 0,44 мин, 300,1
61	 <p>(S)-1-(1-(4-Хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 33</p>	Формиатная, 0,99 мин, 308,2
62	 <p>(S)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 43</p>	Формиатная, 0,99 мин, 308,1
63	 <p>(S)-1-(1-(2-Хлорфенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 47</p>	Формиатная, 0,95 мин, 308,2
64	 <p>(S)-1-(1-(3-Метоксифенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	 <p>Промежуточное соединение 48</p>	Формиатная, 0,88 мин, 304,1

Промежуточное соединение 65: N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксимид

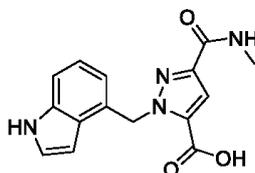


3-(Метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (173 мг; 0,382 ммоль) помещали в DMF (5 мл). Добавляли DIPEA (0,200 мл; 1,147 ммоль), затем HATU (218 мг; 0,573 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин, получая коричневый раствор. Затем добавляли гидрохлорид (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ина (относительно получения см. получение промежуточного соединения 94; 57,0 мг; 0,421 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и бикарбонатом натрия (15 мл каждого). Органический слой промывали 2M HCl (15 мл), рассолом (15 мл) и затем сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колонной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% смесью (EtOAc:EtOH 3:1) в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта

(99,7 мг; 0,178 ммоль; выход 46%) в виде твердого вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,09 мин, $[MН]^+$ составляет 534,3.

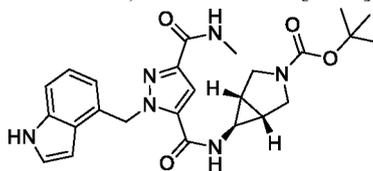
Промежуточное соединение 66: 1-((1H-индол-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



3-(Метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (139 мг; 0,307 ммоль) помещали в THF (6 мл) и метанол (3 мл). Добавляли карбонат цезия (500 мг; 1,536 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, добавляли воду (10 мл) к остатку, который затем подкисляли 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Этот органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (91,5 мг; 0,291 ммоль; выход 95%) в виде розового твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,75 мин, $[MН]^+$ составляет 299,1.

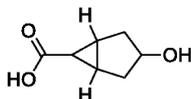
Промежуточное соединение 67: (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-(1-((1H-индол-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



1-((1H-Индол-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (78,6 мг; 0,263 ммоль) помещали в DMF (5 мл). Добавляли HATU (150 мг; 0,395 ммоль), затем DIPEA (0,138 мл; 0,790 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин, получая коричневый раствор. Добавляли гидрохлорид трет-бутил-(1R,5S,6s)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (68,0 мг; 0,290 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Astatech) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток распределяли между этилацетатом и бикарбонатом натрия (10 мл каждого). Слои разделяли и органический слой промывали 2н. HCl (10 мл), рассолом (10 мл) и затем сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт наносили на 10 г картридж ULTRA SNAP в минимальном количестве DCM (с парой капель MeOH) и элюировали 5-50% смесью (EtOAc:EtOH 3:1) в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (93,8 мг; 0,186 ммоль; выход 71%) в виде твердого вещества кремового цвета.

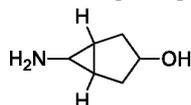
ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,00 мин, $[MН]^+$ составляет 479.

Промежуточное соединение 68: 3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота



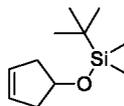
Гидроксид натрия (6 мл; 12,00 ммоль; 2M водный раствор) добавляли в раствор этил-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (1 г; 5,88 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluogochem) в этаноле (10 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем упаривали под вакуумом до половины первоначального объема и подкисляли 2M HCl до приблизительно pH 2. Раствор насыщали хлоридом натрия (добавляли твердое вещество и смесь перемешивали в течение 1 ч), затем сначала экстрагировали смесью 10% MeOH/DCM (5×10 мл) и затем EtOAc (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением 3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (0,65 г; 4,57 ммоль; 78% выход) в виде бесцветной смолы. Ее использовали неочищенной в последующих взаимодействиях.

Промежуточное соединение 69: 6-аминобицикло[3.1.0]гексан-3-ол



3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (650 мг; 4,57 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и трет-бутаноле (10 мл), затем добавляли Et_3N (1,275 мл; 9,15 ммоль) и дифенилфосфоразидат (1,478 мл; 6,86 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл), растворитель сушили и выпаривали с получением бледно-желтой смолы. Ее растворяли в DCM (10 мл) и загружали на колонку с 50 г диоксида кремния, затем элюировали смесью 0-100% EtOAc /циклогексан и нингидрин-положительные фракции упаривали под вакуумом с получением трех порций содержащих примеси Вос-защищенных промежуточных аминокосоединений (каждая возможно с разным диастереомером в качестве основного компонента), порции А (105 мг), порции В (122 мг) и порции С (85 мг). Каждую из них растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (1 мл), растворы перемешивали в течение 1 ч, затем упаривали под вакуумом, и остатки растворяли в метаноле и загружали на картриджи SCX 5 г. Их промывали метанолом и затем элюировали 2М метанольным раствором аммиака. Элюаты упаривали под вакуумом с получением трех порций продукта в виде бледно-желтых стекловидных веществ (каждая возможно с разным диастереомером в качестве основного компонента), порции А (15 мг), порции В (12 мг) и порции С (14 мг). Продукты использовали неочищенными и соединяли в последующих взаимодействиях.

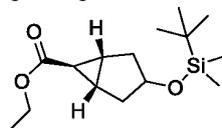
Промежуточное соединение 70: трет-бутил-(циклопент-3-ен-1-илокси)-диметилсилан



Циклопент-3-ен-1-ол (5 г; 59,4 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Astatech) растворяли в DCM (100 мл) и добавляли TBDMS-Cl (8,96 г; 59,4 ммоль) и имидазол (4,86 г; 71,3 ммоль), затем полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь промывали водой (2×100 мл), сушили и упаривали под вакуумом с получением трет-бутил(циклопент-3-ен-1-илокси)диметилсилана (12,05 г; 60,7 ммоль; выход 102%) в виде бледно-желтой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5.68 (s, 2H), 4.50-4.62 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=14,9$, 6,8 Гц, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

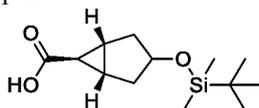
Промежуточное соединение 71: (1R,5S,6r)-этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат, смесь диастереомеров



Этилдиазоацетат (6,90 мл; 66,5 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) и по каплям добавляли в течение приблизительно 5 ч в смеси димера ацетата родия(II) (1 г; 2,263 ммоль) и трет-бутил(циклопент-3-ен-1-илокси)диметилсилана (12 г; 60,5 ммоль) в DCM (150 мл) при комнатной температуре. Полученный зеленый раствор перемешивали в течение ночи, затем упаривали под вакуумом с получением зеленой жидкости. Ее загружали на колонку с 340 г диоксида кремния и элюировали смесью 0-40% EtOAc /циклогексан и фракции на пластинах для ТСХ визуализировали посредством погружения в перманганатный раствор. Активные фракции упаривали под вакуумом с получением этил-(1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (5,5 г; 19,33 ммоль; выход 32,0%) в виде бесцветной жидкости, в виде смеси изомеров по положению силилового эфира (соотношение приблизительно 3:1), и ее переносили неочищенной на следующую стадию.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,96 мин, $[\text{MH}]^+$ отсутствует.

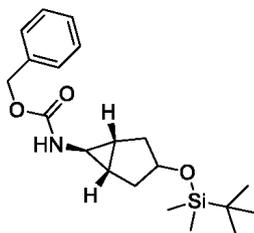
Промежуточное соединение 72: (1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметил-силил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота, смесь диастереомеров



Гидроксид натрия (20 мл; 40,0 ммоль; 2М водный раствор) добавляли в раствор этил-(1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (5,0 г; 17,58 ммоль) в этаноле (50 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 3 ч. Анализ ТСХ подтвердил, что все исходное вещество было израсходовано, и смесь упаривали под вакуумом до объема примерно 30 мл, затем разбавляли водой (30 мл) и промывали эфиром (50 мл). Эфирные промывки после обработки сушили и упаривали под вакуумом с получением извлеченного исходного вещества: этил-(1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (3,85 г). Его растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли 2М водный раствор NaOH (20 мл), затем смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч, затем упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (50 мл) и промывали эфиром (50 мл), затем водный слой подкисляли 2М HCl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали под вакуумом с получением (1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)ок-

си)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (1,9 г; 7,41 ммоль; выход 42,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества, анализ ЯМР показал соответствие смеси изомеров. Продукт переносили на следующую стадию без очистки.

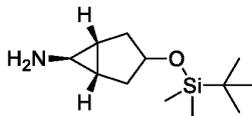
Промежуточное соединение 73: бензил((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат, смесь диастереомеров



(1R,5S,6r)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (1,8 г; 7,02 ммоль) растворяли в смеси толуола (20 мл) и Et₃N (1,957 мл; 14,04 ммоль), затем добавляли DPPA (1,815 мл; 8,42 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли бензиловый спирт (1,095 мл; 10,53 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (100 мл) и раствор промывали водой (2×100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом с получением бледно-желтого масла. Его растворяли в DCM (10 мл) и загружали на колонку с 50 г диоксида кремния, затем элюировали смесью 0-30% EtOAc/циклогексан, и содержащие продукт фракции (обнаруженные посредством погружения в перманганатный раствор) собирали и упаривали под вакуумом с получением бензил-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата (1,90 г; 5,26 ммоль; выход 75%) в виде бледно-желтого масла, ЯМР соответствует требуемому продукту в виде смеси изомеров в соотношении приблизительно 2:1. Соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,56 мин, [МН]⁺ составляет 362,6.

Промежуточное соединение 74: (1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-амин, смесь диастереомеров

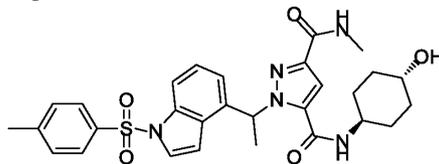


Бензил-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (1,9 г; 5,26 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) и гидрировали в проточном реакторе H-Cube при атмосферном давлении и скорости потока 1 мл/мин. Элюат упаривали под вакуумом с получением (1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-амина (1,12 г; 4,92 ммоль; выход 84%) в виде бледно-желтого масла. Продукт представляет собой смесь неравных количеств диастереомеров по положению силилового эфира в соотношении приблизительно 65:35.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4.22 м.д., 1H [A] (ушир. t, CH), 3.80 м.д. 1H [B] (m, CH), 2.47 м.д., 1H [A] (t, CH), 2.05-1.93 м.д. 2H [A] + 3H [B] (m, 5×CH), 1.75-1.66 м.д. -NH₂ [A] + -NH₂ [B] + 2×CH [B], 1.62 м.д. 2H, [A] (dd, 2×CH). Оба диастереомера установлены.

1.20-1.15 м.д. 2H [A] + 2H [B] (m, 4×CH), 0.86 м.д., 9H [A] (s, 3×CH₃) + 9H [B] (s, 3×CH₃), 0.00 м.д., 6H [A + B] (s, 2×CH₃).

Промежуточное соединение 75: N⁵-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксимид

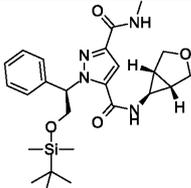
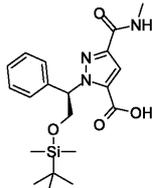
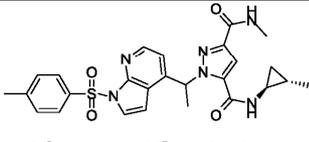
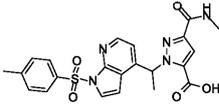
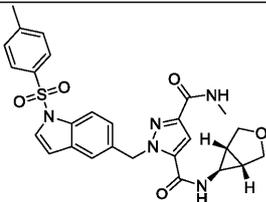
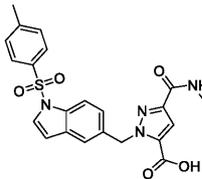


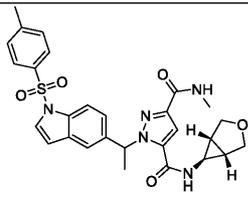
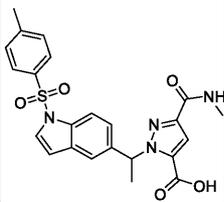
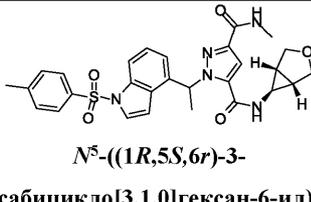
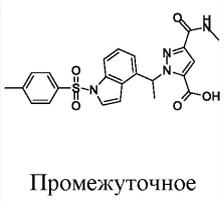
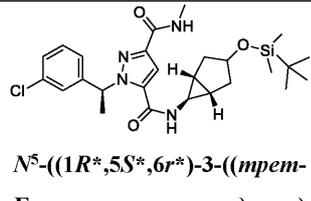
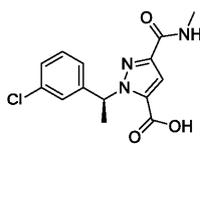
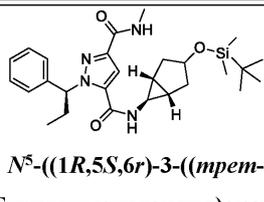
В раствор 3-(метилкарбамоил)-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (255 мг; 0,547 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (312 мг; 0,820 ммоль) с последующим добавлением (1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-ола (126 мг; 1,093 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluogochem) и DIPEA (0,477 мл; 2,73 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления DMF и распределяли между этилацетатом и насыщенным водн. раствором LiCl. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали с получением неочищенного оранжевого масла. Его очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-50% (25% этанол в этилацетате)/этилацетат, с получением требуемого продукта

(330 мг; 0,439 ммоль; выход 80%) в виде бледно-желтого масла.

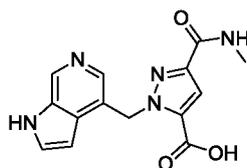
ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,07 мин, $[M+Na]^+$ составляет 586.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 75

Промежуточное соединение		Используемое промежуточное соединение	ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
76	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>)-2-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 55</p>	С высоким значением рН, 1,29 мин, 485,7
77	 <p><i>N</i>³-Метил-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопропил)-1-((1-(1-тозил-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 57</p>	Формиатная, 1,11 мин, 521,1
78	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((1-тозил-1<i>H</i>-индол-5-ил)метил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 58</p>	Формиатная, 1,06 мин, 534,6

79	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-(1-(1-тозил-1<i>H</i>-индол-5-ил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 59</p>	<p>Формиатная, 1,12 мин, [M-H]⁻ при 546,5</p>
80	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-(1-(1-тозил-1<i>H</i>-индол-4-ил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 56</p>	<p>Формиатная, 1,12 мин, МН⁺ 546,4</p>
81	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>r</i>[*])-3-(<i>трет</i>-Бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(3-хлорфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 62</p>	<p>Формиатная, 1,57 мин, 517,6</p>
82	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-(<i>трет</i>-Бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 51</p>	<p>С высоким значением рН, 1,55 мин, 497,7</p>

Промежуточное соединение 83: 1-((1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

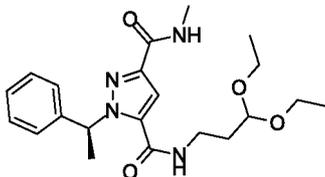


Метил-3-(метилкарбамоил)-1-((1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (106 мг; 0,227 ммоль) помещали в метанол (1,5 мл) и THF (1,5 мл). Добавляли 1*M* LiOH в воде (0,453 мл; 0,453 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 1*M* LiOH в воде (0,453 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Остаток распределяли между водой и этилацетатом (10 мл ка-

жлого). Водный слой подкисляли 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Водный слой затем экстрагировали 10% MeOH в DCM (2×15 мл) и водный слой концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMSO:MeCN 1:1 (2 мл), фильтровали и затем очищали посредством MDAP (способ с высоким значением pH). Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (22 мг; 0,051 ммоль; выход 23%) в виде твердого вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,37 мин, $[M]^{+}$ составляет 300,2.

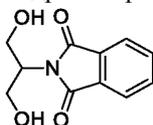
Промежуточное соединение 84: (S)-N⁵-(3,3-диэтоксипропил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



(S)-3-(Метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (121 мг; 0,443 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли HATU (255 мг; 0,671 ммоль) с последующим добавлением 3,3-диэтоксипропан-1-амин (0,12 мл; 0,742 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Acros) и затем DIPEA (0,39 мл; 2,233 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 3,25 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водным LiCl (20 мл), Na₂CO₃ (примерно 1 мл) и этилацетатом (20 мл); слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×20 мл). Органические слои объединяли, подвергали обратной экстракции с водой (2×10 мл) и фильтровали через картридж, снабженный гидрофобной фриттой. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы. Ее повторно растворяли в дихлорметане и сразу же наносили на верхнюю часть картриджа SNAP с диоксидом кремния 10 г и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии SP4 (0-60% этилацетат/циклогексан). Соответствующие фракции объединяли с получением (S)-N⁵-(3,3-диэтоксипропил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (103 мг; 0,230 ммоль; выход 52%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,05 мин, $[M]^{+}$ составляет 403,2.

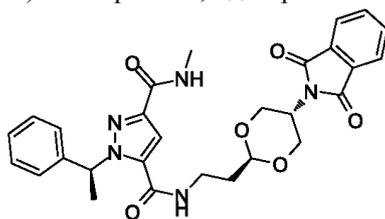
Промежуточное соединение 85: 2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион



В раствор 2-аминопропан-1,3-диола (2,839 г; 31,2 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) в DMF (60 мл) по каплям добавляли изобензофуран-1,3-дион (4,62 г; 31,2 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (250 мл), и слои разделяли. Органический слой анализировали, и было показано, что он содержит продукт. Поэтому водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и затем объединенные органические слои подвергали обратной экстракции с водой (2×50 мл) и насыщ. водн. раствором LiCl (50 мл). Органические фазы затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом с получением 2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)изоиндолин-1,3-диола (3,33 г; 15,05 ммоль; выход 48%) в виде твердого вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,52 мин, $[M]^{+}$ составляет 222,2.

Промежуточное соединение 86: N⁵-(2-((2r,5S)-5-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)этил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

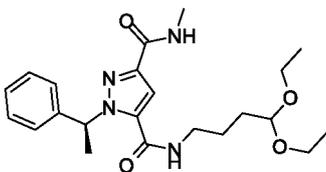


Смесь (S)-N⁵-(3,3-диэтоксипропил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (113 мг; 0,280 ммоль), 2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)изоиндолин-1,3-диола (62 мг; 0,280 ммоль) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (12 мг; 0,063 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и лету-

чие вещества выпаривали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Его распределяли между 10% метанолом в DCM (10 мл), водой (5 мл) и насыщ. водным Na_2CO_3 (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 10% метанолом в DCM (3×10 мл) и этилацетатом (5 мл). Органические слои объединяли и фильтровали через картридж, снабженный гидрофобной фриттой. Органические слои концентрировали под вакуумом с получением 138 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт помещали в DCM и очищали посредством флэш-хроматографии (картридж SNAP с диоксидом кремния на 10 г), элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением N^5 -(2-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)этил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (102 мг; 0,154 ммоль; выход 55%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,10 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 532,2.

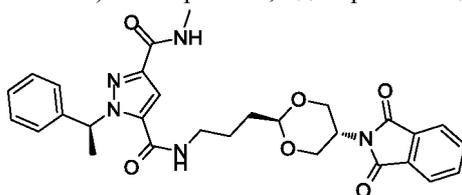
Промежуточное соединение 87: (*S*)- N^5 -(4,4-диэтоксипропан-2-ил)- N^3 -метил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида



(*S*)-3-(Метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (125 мг; 0,457 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли HATU (272 мг; 0,715 ммоль) с последующим добавлением 4,4-диэтоксипропан-2-иламина (0,13 мл; 0,752 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) и затем DIPEA (0,4 мл; 2,290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество HATU (209 мг; 0,549 ммоль), 4,4-диэтоксипропан-2-иламина (0,1 мл; 0,579 ммоль) и затем DIPEA (0,1 мл; 0,573 ммоль), затем перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водным LiCl (20 мл) и этилацетатом (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×20 мл). Органические слои объединяли, подвергали обратной экстракции с водой (2×10 мл) и фильтровали через картридж, снабженный гидрофобной фриттой. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы. Ее повторно растворяли в дихлорметане и сразу же наносили на верхнюю часть картриджа SNAP с диоксидом кремния 10 г и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии SP4 (0-70% этилацетат/циклогексан). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением (*S*)- N^5 -(4,4-диэтоксипропан-2-ил)- N^3 -метил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (190 мг; 0,411 ммоль; выход 90%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,07 мин, $[\text{M}-\text{H}]^-$ составляет 415,3.

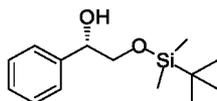
Промежуточное соединение 88: N^5 -(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)пропил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида



Смесь (*S*)- N^5 -(4,4-диэтоксипропан-2-ил)- N^3 -метил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (190 мг; 0,456 ммоль), 2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (112 мг; 0,506 ммоль) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (19 мг; 0,100 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества выпаривали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Его распределяли между 10% метанолом в DCM (10 мл), водой (5 мл) и насыщ. водным Na_2CO_3 (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 10% метанолом в DCM (3×10 мл) и этилацетатом (5 мл) и органические слои объединяли и фильтровали через картридж, снабженный гидрофобной фриттой. Органические слои концентрировали под вакуумом с получением 207 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт помещали в DCM и очищали посредством флэш-хроматографии (картридж SNAP с диоксидом кремния на 25 г), элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением N^5 -(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)пропил)- N^3 -метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (81 мг; 0,119 ммоль; выход 26%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,12 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 546,2.

Промежуточное соединение 89: (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтанол

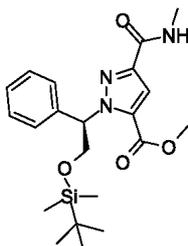


(S)-1-Фенилэтан-1,2-диол (251 мг; 1,817 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) растворяли в DCM (7 мл), затем добавляли DMAP (22 мг; 0,180 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли триэтиламин (0,380 мл; 2,72 ммоль) и по каплям TBDMS-Cl (411 мг; 2,72 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

В реакционную смесь добавляли NH₄Cl (7 мл). Слои разделяли и водный слой рекстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали под вакуумом с получением 448 мг неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,41 мин, [M-H]⁻ составляет 251,1.

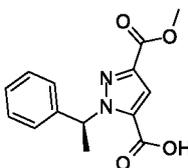
Промежуточное соединение 90: (R)-метил-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



Объединяли метил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (216 мг; 1,179 ммоль), (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтан-1-ол (327 мг; 1,297 ммоль) в толуоле (2,5 мл), три-н-бутилфосфин (0,582 мл; 2,359 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,464 мл; 1,769 ммоль). Реакционную смесь нагревали в пробирке для микроволновой печи на 5 мл при 120°C в течение 45 мин. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтан-1-ола (119 мг; 0,471 ммоль), затем нагревали в течение 45 мин при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 1,574 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно растворяли в DCM и очищали посредством флэш-хроматографии (картридж SNAP с диоксидом кремния на 100 г), элюируя смесью 0-65% EtOAc:циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил-(R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (276 мг; 0,562 ммоль; выход 48%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,42 мин, [MH]⁺ составляет 418,4.

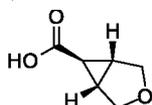
Промежуточное соединение 91: (S)-3-(метоксикарбонил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



LiOH (0,888 г; 21,16 ммоль) в воде (20 мл) добавляли в раствор диметил-(S)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (6,1 г; 21,16 ммоль) в метаноле (50 мл) и 2-MeTHF (50 мл) при 0°C и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем подкисляли 2M HCl (12 мл) и упаривали под вакуумом до половины первоначального объема. Смесь дополнительно подкисляли до pH 2, затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические слои сушили и упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы. Ее растворяли в DCM и загружали на колонку со 100 г диоксида кремния, затем элюировали смесью 0-50% (1% AcOH в EtOAc)/циклогексан и содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением (S)-3-(метоксикарбонил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (4,2 г; 15,31 ммоль; выход 72%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,00 мин, [MH]⁺ составляет 275,2.

Промежуточное соединение 92: (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота

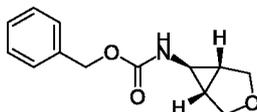


LiOH (751 мг; 31,4 ммоль) добавляли в раствор (1R,5S,6r)-этил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-кар-

боксилата (1000 мг; 6,27 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Phatmablock) в воде (10 мл), THF (10 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. С целью выделения продукта взаимодействия смесь упаривали, оставшееся неочищенное твердое вещество растворяли в минимальном количестве воды и гасили HCl (5 мл; 25% мас./мас.) и 4 раза экстрагировали смесью растворителей MeOH/DCM, объединенные органические фазы сушили над гидрофобной фриттой, упаривали под вакуумом с получением требуемого соединения (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (750 мг; 5,85 ммоль; выход 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.13 (s, 1H), 3.80 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3.62 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.32 (t, J=3,1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 93: бензил-(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илкарбамат

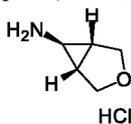


(1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (340 мг; 2,65 ммоль) растворяли в толуоле (12 мл), затем добавляли Et₃N (1,110 мл; 7,96 ммоль), дифенилфосфоразидат (0,686 мл; 3,18 ммоль) и бензиловый спирт (0,552 мл; 5,31 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и раствором NaHCO₃ (10 мл), органический слой сушили и упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на колонке с 25 г диоксида кремния, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан, и содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением бензил-(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илкарбамата (460 мг; 1,972 ммоль; выход 74,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,83 мин, [MН]⁺ составляет 234,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.29-7.41 (m, 5H), 5.11 (ушир. s, 2H), 4.86 (ушир. s, 1H), 3.98 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3.72 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 1.80 (ушир. s, 2H).

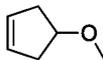
Промежуточное соединение 94: гидрохлорид (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амина



Бензил-(1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илкарбамат (460 мг; 1,972 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и реакционную смесь гидрировали при использовании проточного реактора H-Cube (параметры: комнатная температура, 1 бар (0,1 МПа), скорость потока 1 мл/мин) и картриджа с 10% Pd/C Cat-Cart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь подвергали циркуляции через проточный реактор H-cube в течение 1,5 ч, затем подкисляли эту смесь с использованием HCl (7M водный; 1,332 мл; 9,86 ммоль) и упаривали под вакуумом с получением маслянистого твердого вещества. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 суток с получением требуемого продукта гидрохлорида (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (262 мг; 1,836 ммоль; выход 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.48 (ушир. s, 3H), 3.80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3.59 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2.24 (t, J=2,3 Гц, 1H), 2.07 (t, J=2,6 Гц, 2H).

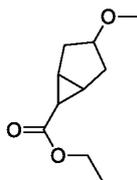
Промежуточное соединение 95: 4-метоксициклопент-1-ен



Циклопент-3-ен-1-ол (10 г; 119 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluorochem) растворяли в смеси DMF (100 мл) и THF (50 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота, затем небольшими порциями добавляли NaNH (60% суспензия в минеральном масле; 5,71 г; 143 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин перед добавлением MeI (9,66 мл; 155 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем добавляли в воду (500 мл) и экстрагировали эфиром (500 мл). Органический слой промывали водой (2×200 мл) и рассолом (200 мл), сушили и упаривали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде бледно-желтой жидкости, которую подвергали последующим взаимодействиям без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 5.61-5.82 (m, 2H), 4.13 (dt, J=6,72, 3,48 Гц, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.59 (dd, J=15,77, 6,72 Гц, 2H), 2.32-2.47 (m, 2H).

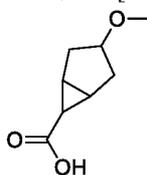
Промежуточное соединение 96: этил-3-метоксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат



Этилдиазоацетат (82 мл; 119 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) и по каплям добавляли в смесь 4-метоксициклопент-1-ена (относительно получения см. получение промежуточного соединения 95; 11,68 г; 119 ммоль) и димера ацетата родия(II) (2,63 г; 5,95 ммоль) в DCM (100 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч, затем смесь перемешивали в течение еще 2 ч, затем промывали водой (300 мл) и органический слой сушили и упаривали под вакуумом с получением неочищенной бледно-зеленой жидкости. Ее растворяли в циклогексане и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 100 г и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-20% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции упаривали под вакуумом с получением этил-3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (1,4 г; 7,60 ммоль; выход 6%) в виде бесцветного масла в виде смеси изомеров, также содержащей некоторое количество остаточного этилдиазоацетата. Ее подвергали последующим взаимодействиям без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 4.26 (q, $J=7,09$ Гц, 2H), 3.51 (m, $J=7,50$, 7,50 Гц, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.26 (dd, $J=13,08$, 6,97 Гц, 2H), 1.89 (td, $J=2,93$, 1,22 Гц, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.27-1.34 (m, 4H).

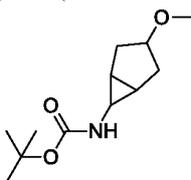
Промежуточное соединение 97: 3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота



Этил-3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (относительно получения см. получение промежуточного соединения 96; 1,4 г; 7,60 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли 2М водный раствор NaOH (10 мл; 20,00 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток подкисляли 2М HCl (водн.) (11 мл), затем экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3.54 (m, $J=7,50$, 7,50 Гц, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (dd, $J=13,20$, 7,09 Гц, 2H), 1.99 (td, $J=2,93$, 1,22 Гц, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.31 (t, $J=2,93$ Гц, 1H). Способный к обмену протон не зарегистрирован.

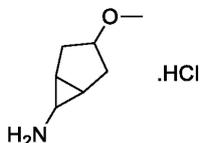
Промежуточное соединение 98: трет-бутил-(3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат



3-Метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (относительно получения см. получение промежуточного соединения 97; 0,74 г; 4,74 ммоль), дифенилфосфорилазид (1,956 г; 7,11 ммоль) и Et_3N (1,321 мл; 9,48 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли трет-бутанол (6 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем оставляли для выстаивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесью разбавляли EtOAc (50 мл), затем промывали водой и водным раствором бикарбоната натрия и упаривали под вакуумом. Полученную смолу растворяли в DCM и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 25 г, затем очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-30% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением трет-бутил-(3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата (0,45 г; 1,980 ммоль; выход 42%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 4.58 (ушир. s, 1H), 3.48 (quin, $J=7,34$ Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.24 (dd, $J=12,84$, 6,97 Гц, 2H), 2.16 (ушир. s, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.39-1.49 (m, 11H).

Промежуточное соединение 99: гидрохлорид 3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-амина

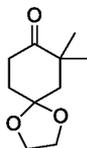


трет-Бутил-(3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (относительно получения см. получение

промежуточного соединения 98; 380 мг; 1,672 ммоль) растворяли в HCl (4M в диоксане; 5 мл; 20,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением гидрохлорида 3-метоксибicyclo[3.1.0]гексан-6-амина (270 мг; 1,402 ммоль; выход 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8.20 (ушир. s, 3H), 3.54 (m, J=7,30 Гц, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.25 (ушир. s, 1H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H).

Промежуточное соединение 100: 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он

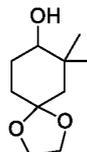


В раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (5,45 г; 34,9 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) в безводном THF (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 2,79 г; 69,8 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением метилиодида (5,45 мл; 87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 10°C до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x80 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили через гидрофобную фритту. Органический слой концентрировали под вакуумом с получением приблизительно 6,8 г неочищенного желтого остатка. Его очищали посредством хроматографии на SiO₂ (картридж Biotage SNAP Ultra 100 г, элюирование смесью 5-65% диэтиловый эфир/циклогексан) с получением 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (3,07 г; 14,16 ммоль; выход 41%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,78 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 185,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3.95-4.06 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.02 (d, J=1,26 Гц, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).

Промежуточное соединение 101: 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол

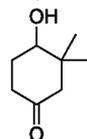


В раствор 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (относительно получения см. получение промежуточного соединения 100; 3,04 г; 16,50 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C (ледяная баня) порциями добавляли борогидрид натрия (0,624 г; 16,50 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и метанол удаляли под вакуумом. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2x20 мл). Объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали под вакуумом с получением 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (2,87 г; 13,10 ммоль; выход 79%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,62 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 187,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3.82-4.04 (m, 4H), 3.42 (ddd, J=8,31, 4,66, 3,40 Гц, 1H), 1.53-1.90 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.03 (ушир. s, 6H).

Промежуточное соединение 102: 4-гидрокси-3,3-диметилциклогексанон



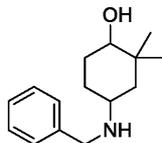
В раствор 7,7-диметил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (относительно получения см. получение промежуточного соединения 101; 2,87 г; 15,41 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляли HCl (2M водный раствор; 30 мл; 60,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток нейтрализовали (до приблизительно pH 7) насыщ. водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x40 мл) и объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали под вакуумом с получением 4-гидрокси-3,3-диметилциклогексан-1-она (2,18 г; 12,26 ммоль; выход 80%) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,54 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 143,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3.74 (dt, J=6,67, 3,46 Гц, 1H), 2.37-2.67 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 1H),

2.04-2.18 (m, 2H), 1.97 (dt, J=13,60, 6,80 Гц, 1H), 1.02 (ушир. s, 6H). Способный к обмену протон не зарегистрирован.

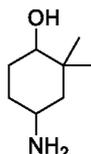
Промежуточное соединение 103: 4-(бензиламино)-2,2-диметилциклогексанол, смесь диастереомеров



4-Гидрокси-3,3-диметилциклогексан-1-он (относительно получения см. получение промежуточного соединения 102; 124 мг; 0,872 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли фенилметанамин (0,114 мл; 1,046 ммоль) и уксусную кислоту (0,050 мл; 0,872 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре. Через 3,5 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (222 мг; 1,046 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×10 мл) и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением приблизительно 270 мг неочищенного желтого масла. Его очищали посредством хроматографии на SiO₂ (картридж Biotage SNAP 25 г, элюирование смесью 0-100% (25% EtOH в этилацетате)/циклогексан) с получением смеси продуктов. Требуемые фракции концентрировали с получением 4-(бензиламино)-2,2-диметилциклогексанола (63 мг; 0,27 ммоль; выход 26%) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,38 мин, [МН]⁺ составляет 234,2.

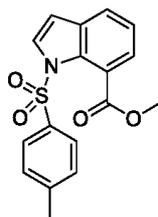
Промежуточное соединение 104: (+/-)-4-амино-2,2-диметилциклогексанол, смесь диастереомеров



4-(Бензиламино)-2,2-диметилциклогексан-1-ол (относительно получения см. получение промежуточного соединения 103; 63 мг; 0,270 ммоль) растворяли в этилацетате (6 мл), добавляли 10% палладий на угле (40 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления катализатора и концентрировали с получением 4-амино-2,2-диметилциклогексан-1-ола (35 мг; 0,208 ммоль; выход 77%) в виде бесцветного масла в виде рацемической смеси диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3.32 (dd, J=11,58, 4.53 Гц, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 1.25-1.93 (m, 18 H) 1.06-1.18 (m, 1H), 0.96-1.05 (m, 6H), 0.88-0.95 (m, 6H).

Промежуточное соединение 105: метил-1-тозил-1H-индол-7-карбоксилат

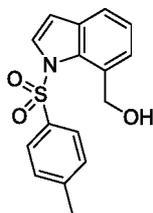


Метил-1H-индол-7-карбоксилат (1000 мг; 5,71 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Apollo Scientific) помещали в DMF (18 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Небольшими порциями добавляли гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле; 287 мг; 7,18 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли тозил-Cl (1308 мг; 6,86 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением дополнительного количества гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле; 114 мг; 2,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин перед нагреванием до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин перед добавлением дополнительной порции тозил-Cl (552 мг; 2,90 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (приблизительно 6 мл), затем распределяли между насыщ. водным LiCl (100 мл) и этилацетатом (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще два раза этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт повторно растворяли в дихлорметане и сразу же наносили на верхнюю часть картриджа SNAP со 100 г диоксида кремния и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии SP4 (смесь 0-25% этилацетат/цикло-

гексан). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил-1-тозил-1Н-индол-7-карбоксилата (1025 мг; 2,80 ммоль; выход 49%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,18 мин, $[M]^{+}$ составляет 330,1.

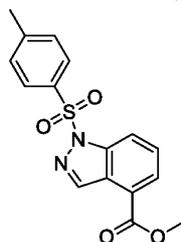
Промежуточное соединение 106: (1-тозил-1Н-индол-7-ил)метанол



Раствор метил-1-тозил-1Н-индол-7-карбоксилата (относительно получения см. получение промежуточного соединения 105; 1025 мг; 3,11 ммоль) в дихлорметане (31 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и по каплям добавляли DIBAL-H (1М раствор в THF; 7,78 мл; 7,78 ммоль) в течение 15 мин и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч перед добавлением дополнительного количества DIBAL-H (25 мас.% раствор в толуоле; 4,19 мл; 6,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили метанолом, пока ее температура составляла -78°C , и после оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли раствором сегнетовой соли (10 мл) и перемешивали в течение 64 ч. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили через гидрофобную фритту, затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (1-тозил-1Н-индол-7-ил)метанола (950 мг; 2,84 ммоль; выход 91%) в виде оранжевого масла, которое использовали как есть для последующих взаимодействий.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,18 мин, $[M-OH]^{+}$ составляет 284,1.

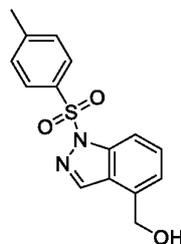
Промежуточное соединение 107: метил-1-тозил-1Н-индазол-4-карбоксилат



Метил-1Н-индазол-4-карбоксилат (530 мг; 3,01 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) помещали в DMF (6,4 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Небольшими порциями добавляли гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле; 241 мг; 6,02 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Тозил-Cl (775 мг; 4,07 ммоль) добавляли перед перемешиванием в течение 30 мин при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в 250 мл воды перед фильтрованием. Осадок сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением метил-1-тозил-1Н-индазол-4-карбоксилата (719 мг; 1,959 ммоль; выход 65%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,22 мин, $[M]^{+}$ составляет 331,1.

Промежуточное соединение 108: (1-тозил-1Н-индазол-4-ил)метанол

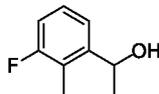


Раствор метил-1-тозил-1Н-индазол-4-карбоксилата (относительно получения см. получение промежуточного соединения 107; 804 мг; 2,434 ммоль) в дихлорметане (24 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и по каплям добавляли DIBAL-H (1,637 мл; 2,434 ммоль; 25 мас.% в толуоле) в течение 15 мин и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 62 ч. Добавляли дополнительное количество DIBAL-H (3,27 мл; 4,87 ммоль; 25 мас.% в толуоле) в реакционную смесь при -78°C перед перемешиванием в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили метанолом, пока ее температура составляла -78°C , и после оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли раствором сегнетовой

соли (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили через гидрофобную фритту, затем упаривали под вакуумом с получением (1-тозил-1Н-индазол-4-ил)метанола (686 мг; 2,042 ммоль; выход 84%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,00 мин, $[M]^{+}$ составляет 303,1.

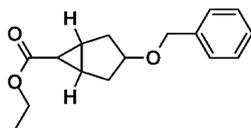
Промежуточное соединение 109: (+/-)-1-(3-фтор-2-метилфенил)этанол



1-(3-Фтор-2-метилфенил)этан-1-он (1000 мг; 6,57 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Alfa Aesar) помещали в THF (10 мл) и этанол (10 мл), охлаждали до 0°C и помещали в атмосферу азота. Добавляли борогидрид натрия (456 мг; 12,05 ммоль) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь медленно гасили 1М HCl до pH 3 перед добавлением воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще два раза DCM (2×20 мл). Органические слои подвергали обратной экстракции с водным раствором бикарбоната натрия, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением бесцветного масла в виде неочищенного продукта 1-(3-фтор-2-метилфенил)этан-1-ола (875 мг; 5,11 ммоль; выход 78%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,85 мин, $[M]^{+}$ отсутствует.

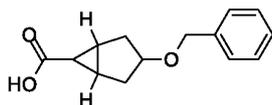
Промежуточное соединение 110: этил-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат, смесь диастереомеров



Этилдиазоацетат (15 мл; 21,69 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) и по каплям добавляли в смесь ((циклопент-3-ен-1-илокси)метил)бензола (3,1 г; 17,79 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluorochem) и димера ацетата родия(II) (0,393 г; 0,890 ммоль) в DCM (100 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч, затем смесь перемешивали в течение еще 2 ч, затем промывали водой (300 мл) и органический слой сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-зеленой жидкости. Ее очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% EtOAc/циклогексан, с получением (+/-)-этил-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (0,91 г; 3,50 ммоль; выход 20%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,26 мин, $[M]^{+}$ составляет 261,3.

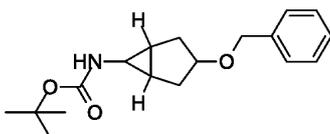
Промежуточное соединение 111: 3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота, смесь диастереомеров



(+/-)-Этил-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (относительно получения см. получение промежуточного соединения 110; 0,9 г; 3,46 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и добавляли NaOH (5 мл; 10,00 ммоль; 2М водный), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали под вакуумом приблизительно до половины первоначального объема, затем подкисляли 2М HCl (водн.) до pH 4 и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили и упаривали под вакуумом с получением (+/-)-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (0,74 г; 3,19 ммоль; выход 92%) в виде бесцветного твердого вещества и смеси диастереомеров.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,56 мин, $[M]^{+}$ составляет 233,3.

Промежуточное соединение 112: трет-бутил-(3-(бензилокси)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат, смесь диастереомеров

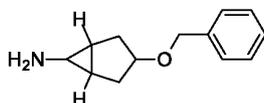


3-(Бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (относительно получения см. получение промежуточного соединения 111; 0,74 г; 3,19 ммоль), дифенилфосфорилазид (1,140 г; 4,14 ммоль) и Et₃N (0,888 мл; 6,37 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли трет-бутанол (6 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем оставляли для выстаивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, затем промывали

водой и насыщ. NaHCO_3 (водн.) и упаривали под вакуумом. Полученную смолу очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% EtOAc :циклогексан, с получением трет-бутил-((1R,3г,5S,6s)-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата (0,35 г; 1,154 ммоль; выход 36,2%) в виде бесцветного твердого вещества и смеси диастереомеров.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 1,26 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 304,3.

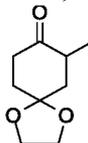
Промежуточное соединение 113: 3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-амин, HCl , смесь диастереомеров



трет-Бутил-(3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (относительно получения см. получение промежуточного соединения 112; 350 мг; 1,154 ммоль) растворяли в HCl (4M в диоксане; 5 мл; 20,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением гидрохлорида 3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-амина (253 мг; 0,897 ммоль; выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества и смеси диастереомеров.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,90 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 204,2.

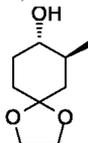
Промежуточное соединение 114: (+/-)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-он



В раствор 1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-она (1,04 г; 6,66 ммоль; имеющийся в продаже от поставщиков, таких как Apollo Scientific) в THF (67 мл) в атмосфере N_2 при -78°C добавляли 1M LiHMDS в THF (7,32 мл; 7,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и по каплям добавляли MeI (0,547 мл; 8,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Затем гасили насыщ. раствором NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом до коричневого масла. Это масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 32% EtOAc :циклогексан, с получением (+/-)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-она (443 мг; 2,60 ммоль; выход 39%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ м.д. 3.95-4.16 (m, 4H), 2.58-2.88 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.71 (t, $J=13,1$ Гц, 1H), 0.94-1.07 (m, 3H).

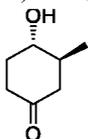
Промежуточное соединение 115: (+/-)-(транс)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ол



В раствор 7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-она (относительно получения см. получение промежуточного соединения 114; 438 мг; 2,57 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли 2M раствор LiAlH_4 в THF (1,67 мл; 3,35 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C . Затем ее оставляли нагреваться до 0°C , реакционную смесь осторожно гасили раствором сегнетовой соли. Добавляли EtOAc и слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением (+/-)-(транс)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ола (430 мг; 2,397 ммоль; выход 93%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 4.43 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 2.96 (ddt, $J=4,8, 5,7, 10,1$ Гц, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.19 (t, $J=12,9$ Гц, 1H), 0.89 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 116: (+/-)-(транс)-4-гидрокси-3-метилциклогексанон

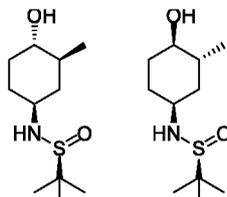


В раствор (+/-)-(транс)-7-метил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ола (относительно получения см. получение промежуточного соединения 115; 425 мг; 2,468 ммоль) в ацетоне (7 мл) добавляли H_2SO_4 (18 мл; 9,00 ммоль; 0,5M) и раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои фильтровали через

гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением (+/-)-(транс)-4-гидрокси-3-метилциклогексан-1-она (290 мг; 2,265 ммоль; выход 92%) в виде желтого масла.

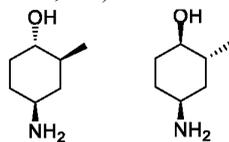
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ м.д. 3.93 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3.10 (td, J=10,2, 4,4 Гц, 1H), 1.90-2.13 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.25-1.59 (m, 2H), 1.09 (t, J=13,1 Гц, 1H), 0.97-1.03 (m, 3H). Способный к обмену протон не зарегистрирован.

Промежуточное соединение 117: (S)-N-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (S)-N-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (диастереомерная смесь 1:1)



(+/-)-(транс)-4-Гидрокси-3-метилциклогексан-1-он (относительно получения см. получение промежуточного соединения 116; 1,99 г; 15,53 ммоль) добавляли в раствор (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,304 г; 18,63 ммоль) и тетраэтоксититана (5,43 мл; 25,9 ммоль) в THF (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и затем при 70°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до -78°C. По каплям добавляли 1M раствор L-селектрида в THF (38,8 мл; 38,8 ммоль) и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MeOH. Неочищенную реакционную смесь вливали в рассол. Полученную суспензию фильтровали через набивку из целита и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом до желтого масла. Это масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 10 до 42% смеси (25% EtOH в AcOEt):циклогексан, с получением (S)-N-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (S)-N-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (диастереомерная смесь 1:1) (303,5 мг; 1,301 ммоль; выход 8%) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно в следующем взаимодействии.

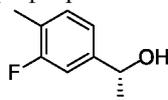
Промежуточное соединение 118: (1R,2R,4S)-4-амино-2-метилциклогексанол и (1S,2S,4S)-4-амино-2-метилциклогексанол (диастереомерная смесь, 1:1)



4M HCl в диоксане (1 мл; 4,00 ммоль) добавляли в раствор (S)-N-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (S)-N-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (диастереомерная смесь 1:1; относительно получения см. получение промежуточного соединения 117) (300 мг; 1,286 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество 4M HCl в диоксане (1 мл; 4,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество 4M HCl в диоксане (1 мл; 4,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в MeOH и пропускали через колонку с 2 г SCX (предварительно обработанную MeOH), промывая MeOH и 2M NH₃ в MeOH растворе. Аммонийные фракции концентрировали под вакуумом с получением (1R,2R,4S)-4-амино-2-метилциклогексанола и (1S,2S,4S)-4-амино-2-метилциклогексанола (диастереомерная смесь 1:1) (74,5 мг; 0,577 ммоль; выход 45%) в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4.17-4.51 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.86 (td, J=10,2, 4,3 Гц, 2H), 1.61-1.82 (m, 4H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.09-1.28 (m, 4H), 0.95-1.07 (m, 2H), 0.90 (dd, J=9,4, 6,7 Гц, 6H), 0.61-0.84 (m, 2H).

Промежуточное соединение 119: (R)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этанол

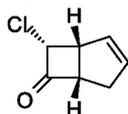


(+)-DIP-Cl (В-хлордиизопинокамфеилборан) (1,265 г; 3,94 ммоль) помещали в THF (20 мл) и охлаждали до -25°C в атмосфере N₂. Добавляли 1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-он (0,5 г; 3,29 ммоль; имеющийся в продаже от поставщиков, таких как Alfa Aesar) в THF (10 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи для нагревания от -25°C до комнатной температуры. Реакционную смесь

охлаждали до -35°C и добавляли дополнительное количество (+)-DIP-Cl (1,265 г; 3,94 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь поддерживали при температуре от -35 до -25°C при перемешивании в течение 6 ч и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили ацетальдегидом (0,5 мл; 8,85 ммоль) и концентрировали под вакуумом. Остаток помещали в Et_2O (20 мл) и добавляли диэтаноламин (1,036 г; 9,86 ммоль), оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Белый осадок отфильтровывали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением бесцветного масла. Это масло очищали при использовании колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% EtOAc :циклогексан, с получением (R)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-ола (836 мг; 2,71 ммоль; выход 83%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,89 мин, $[\text{M}]^+$ отсутствует.

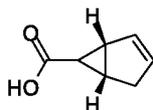
Промежуточное соединение 120: (+/-)-7-хлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он



Цинк (8,42 г; 129 ммоль) небольшими порциями добавляли в течение 1 ч в раствор (+/-)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (24 г; 136 ммоль; имеющийся в продаже от коммерческих поставщиков, таких как Alfa Aesar) в AcOH (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение еще 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой и насыщ. раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили и упаривали под вакуумом с получением (+/-)-7-хлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (20 г; 140 ммоль; чистота 70%) в виде бледно-желтой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5.89-5.97 (m, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 5.03-5.14 (m, 1H), 3.78-3.97 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H).

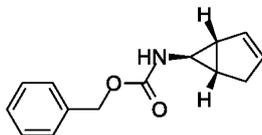
Промежуточное соединение 121: (+/-)-бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-карбоновая кислота, смесь диастереомеров



В перемешиваемую смесь KOH (2,16 г; 38,5 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (10 мл) по каплям добавляли (+/-)-7-хлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (относительно получения см. получение промежуточного соединения 120; 1,307 г; 5,50 ммоль). Содержащийся в колбе хлор-СМ затем смывали в реакционный сосуд дополнительным количеством 1,4-диоксана (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли 2М HCl (водн.) до значения pH приблизительно 2. Органические слои экстрагировали DCM (3×40 мл) и объединенные органические слои оставляли для выстаивания в течение ночи. Через 16 ч объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Его дополнительно сушили под вакуумом с получением требуемого продукта в виде коричневого воскоподобного твердого вещества (+/-)-бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-карбоновой кислоты (581 мг; 4,68 ммоль; выход 85%), которая представляла собой смесь приблизительно 40%-эндо/приблизительно 60%-экзо-6-карбоновой кислоты (требуемая).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): (экзо) время удерживания составляет 0,65 мин, m/z отсутствует; (эндо) время удерживания составляет 0,54 мин, m/z отсутствует.

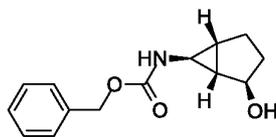
Промежуточное соединение 122: (+/-)-бензил-(цис)-бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-илкарбамат



DPRA (26,0 мл; 121 ммоль) добавляли в раствор (+/-)-бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-карбоновой кислоты, смесь диастереомеров, (относительно получения см. получение промежуточного соединения 121; 10 г; 81 ммоль) и Et_3N (22,46 мл; 161 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли бензиловый спирт (16,75 мл; 161 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщ. раствором бикарбоната натрия (водн.), затем сушили и упаривали под вакуумом с получением коричневого масла. Это масло очищали при использовании колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-50% EtOAc :циклогексан, с получением (+/-)-бензил((цис)бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил)карбамата (3,7 г; 16,14 ммоль; выход 20,03%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,08 мин, $[\text{M}]^+$ составляет 230,3.

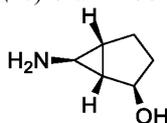
Промежуточное соединение 123: (+/-)-бензил((цис)-2-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат



Комплекс боран-метилсульфид (2,299 мл; 24,21 ммоль) добавляли в раствор (+/-)-бензил((цис)бicyclo[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил)карбамата (относительно получения см. получение промежуточного соединения 122; 3,7 г; 16,14 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Добавляли воду (2 мл) с последующим добавлением водного раствора 2М NaOH (16,14 мл; 32,3 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане, затем добавляли H₂O₂ (30%; 3,30 мл; 32,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой и смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 5% раствором тиосульфата натрия (водн.), затем сушили и упаривали под вакуумом с получением смолы. Эту смолу растирали с эфиром и полученное бесцветное твердое вещество собирали посредством фильтрации. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы, которую очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-50% EtOAc:циклогексан. Медленно движущиеся фракции давали бесцветную смолу (0,53 г), которая частично затвердевала при выстаивании. Это вещество растворяли в EtOAc и оставляли для выстаивания в течение ночи, получая бесцветное твердое вещество, которое собирали посредством фильтрации. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением бесцветной смолы. Эту смолу очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-50% EtOAc:циклогексан, с получением (+/-)-бензил((цис)-2-гидроксибicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата (180 мг; 0,728 ммоль; выход 5%) в виде бесцветной смолы.

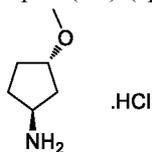
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.19-7.44 (m, 6H), 4.96-5.04 (m, 2H), 4.53 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4.07 (t, J=4,6 Гц, 1H), 2.09 (ушир. s, 1H), 1.83 (m, J=1,0, 1,0 Гц, 1H), 1.62 (dd, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.09-1.23 (m, 1H).

Промежуточное соединение 124: (+/-)-(цис)-6-аминобicyclo[3.1.0]гексан-2-ол



(+/-)-Бензил((цис)-2-гидроксибicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (для получения см. получение промежуточного соединения 123; 180 мг; 0,728 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 10% Pd/C (35 мг; 0,329 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение 6,5 ч. Катализатор отфильтровывали и реакционную смесь концентрировали с получением (+/-)-(цис)-6-аминобicyclo[3.1.0]гексан-2-ола (82 мг; 0,728 ммоль; чистота 80%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали неочищенным непосредственно на следующей стадии.

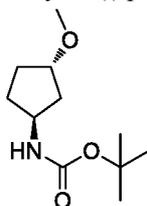
Промежуточное соединение 125: гидрохлорид (+/-)-(транс)-3-метоксициклопентанамина



(+/-)-трет-Бутил((транс)-3-метоксициклопентил)карбамат (относительно получения см. получение промежуточного соединения 126; 280 мг; 1,040 ммоль) помещали в раствор 4М соляной кислоты в диоксане (2,5 мл; 10,00 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением гидрохлорида (+/-)-(транс)-3-метоксициклопентан-1-амина (167 мг; 0,991 ммоль; выход 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.05 (ушир. s, 3H), 3.85- 3.89 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.89- 2.04 (m, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H).

Промежуточное соединение 126: (+/-)-трет-бутил((транс)-3-метоксициклопентил)карбамат

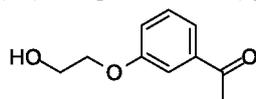


Измельченные молекулярные сита Å помещали под вакуум в круглодонной колбе на 250 мл и нагревали феном. Колбе давали остыть и добавляли (+/-)-трет-бутил((транс)-3-гидроксициклопентил)карбамат (370 мг; 1,838 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Fluogochem) в безводном дихлорметане (13 мл). Добавляли N,N,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (1,357 г; 6,33 ммоль)

и реакционную смесь охлаждали до 0°C и помещали в атмосферу азота. Добавляли тетрафторборат триметилосония (680 мг; 4,60 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и быстро перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (50 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл) и объединенные органические слои промывали 0,5М водным раствором HCl (15 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и рассолом (30 мл). Органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Неочищенный продукт повторно растворяли в дихлорметане и сразу же наносили на верхнюю часть картриджа SNAP с 25 г диоксида кремния и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии SP4, элюируя градиентом 0-100% этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением (+/-)-трет-бутил((транс)-3-метоксициклопентил)карбамата (280 мг; 1,040 ммоль; выход 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6.80 (ушир. d, 1H), 3.84 (q, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.29-1.36 (m, 1H).

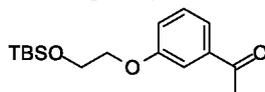
Промежуточное соединение 127: 1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этанон



3-Гидроксиацетофенон (5,0 г; 36,7 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich), этиленкарбонат (4,85 г; 55,1 ммоль) и карбонат калия (5,08 г; 36,7 ммоль) смешивали в DMF (50 мл) и нагревали при 120°C в течение ночи в атмосфере азота, затем смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтого масла. Его растворяли в DCM и загружали на колонку SNAP Ultra 100 г и элюировали смесью 0-100% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением 1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этан-1-она (5,5 г; 30,5 ммоль; выход 83%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,67 мин, [M-H]⁻ составляет 179,1.

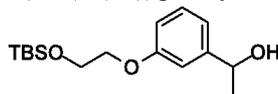
Промежуточное соединение 128: 1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)этокси)фенил)этанон



TBDMS-Cl (4,97 г; 33,0 ммоль) добавляли в смесь 1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этан-1-она (относительно получения см. получение промежуточного соединения 127; 5,4 г; 30,0 ммоль) и имидазола (2,45 г; 36,0 ммоль) в DCM (50 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли для выстаивания в течение выходных. Полученную суспензию промывали водой (2×100 мл) и органический слой сушили и упаривали под вакуумом с получением бесцветного масла. Его загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 100 г и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-30% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением 1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этан-1-она (6,6 г; 22,41 ммоль; выход 75%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,46 мин, [MH]⁺ составляет 295,3.

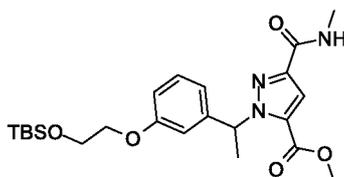
Промежуточное соединение 129: (+/-)-1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)этокси)фенил)этанол



Борогидрид натрия (1,27 г; 33,6 ммоль) добавляли в раствор 1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этан-1-она (относительно получения см. получение промежуточного соединения 128; 6,6 г; 22,41 ммоль) в этаноле (50 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем гасили посредством очень осторожного добавления раствора хлорида аммония (50 мл; сначала медленно и по каплям - бурное газообразование). Полученную смесь разбавляли рассолом (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), объединенные органические слои сушили и упаривали под вакуумом с получением 1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этан-1-ола (5,61 г; 18,92 ммоль; выход 84%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 1,41 мин, [MH]⁺ составляет 296,3.

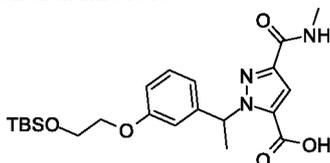
Промежуточное соединение 130: (+/-)-метил-1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пирозол-5-карбоксилат



DIAD (1,38 мл; 7,10 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли в течение 5 мин в раствор метил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (относительно получения см. получение промежуточного соединения 1; 1 г; 5,46 ммоль), 1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этан-1-ола (относительно получения см. получение промежуточного соединения 129; 1,942 г; 6,55 ммоль) и трифенилфосфина (1,862 г; 7,10 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи, давая ей нагреться до комнатной температуры. Раствор промывали водой (20 мл), сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтой смолы. Ее растворяли в DCM и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 100 г, затем элюировали смесью 0-60% EtOAc/циклогексан и содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением (+/-)-метил-1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,61 г; 5,65 ммоль; выход 104%) в виде бледно-желтой смолы, которая представляла собой смесь диастереомеров, приблизительно 4:1 (с дополнительным продуктом алкилирования пиразола в качестве минорного компонента).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,43 мин, $[M]^{+}$ составляет 462,3.

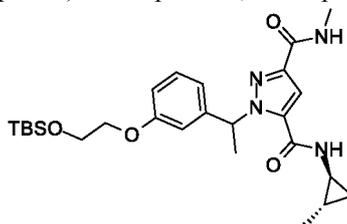
Промежуточное соединение 131: (+/-)-1-(1-(3-(2-((бутилдиметилсилил)-окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



(+/-)-Метил-1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (относительно получения см. получение промежуточного соединения 130; 2,6 г; 5,63 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли NaOH (10 мл; 20,00 ммоль; 2М в воде), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем выпаривали под вакуумом. Полученное твердое вещество растворяли в воде (30 мл) и промывали эфиром (2×30 мл), затем водный слой подкисляли 2М HCl (водн.) (11 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили и упаривали под вакуумом с получением (+/-)-1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (2,22 г; 4,96 ммоль; выход 88%) в виде бесцветной смолы, в виде региоизомеров в соотношении приблизительно 4:1 (с дополнительным продуктом алкилирования пиразола в качестве минорного компонента с предыдущей стадией), которые, как оказалось, являются неразделимыми на этой стадии.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,99 мин, $[M]^{+}$ составляет 448,4.

Промежуточное соединение 132: 1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)этокси)фенил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида, смесь диастереомеров



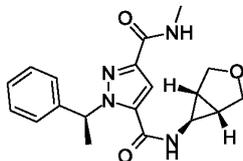
(+/-)-1-(1-(3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (относительно получения см. получение промежуточного соединения 131; 2 г; 4,47 ммоль), гидрохлорид (1S,2S)-2-метилциклопропан-1-амин (0,625 г; 5,81 ммоль), HATU (2,209 г; 5,81 ммоль) и Et₃N (1,868 мл; 13,40 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли для выстаивания в течение выходных при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали с водой (50 мл) в течение 1 ч, затем органический слой отделяли, сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтой смолы. Ее растворяли в DCM и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 100 г и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением 1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (1,10 г; 2,197 ммоль; выход 49%; смесь диастереомеров) в виде бесцветного

твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 1,44 мин, $[MН]^+$ составляет 501,4.

Примеры

Пример 1. N^5 -((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксаимид



В раствор (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (98 мг; 0,359 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли HATU (205 мг; 0,538 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (107 мг; 0,789 ммоль) и DIPEA (0,313 мл; 1,793 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали посредством MDAP (формиатный способ). Фракции, содержащие требуемый продукт, распределяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и DCM. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением N^5 -((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (25 мг; 0,063 ммоль; выход 18%) в виде белого твердого вещества.

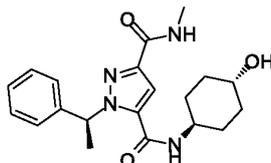
1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 7.20-7.32 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J=8,3, 2,7$ Гц, 2H), 3.72 (dt, $J=8,2, 3,5$ Гц, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.53 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 1.92 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H). 2 способных к обмену протона не зарегистрированы.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,85 мин, $[MН]^+$ составляет 355,3.

Неочищенный продукт, оставшийся после первого введения MDAP, также очищали посредством MDAP (формиатный способ) и фракции, содержащие требуемый продукт, распределяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и DCM. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением второй порции N^5 -((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (30 мг; 0,076 ммоль; выход 21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,85 мин, $[MН]^+$ составляет 355,3.

Пример 2. N^5 -((1r,4S)-4-Гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксаимид



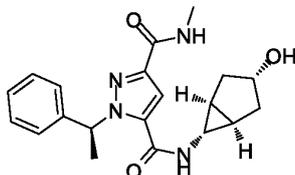
В раствор (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (451 мг; 1,650 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (941 мг; 2,475 ммоль) с последующим добавлением (1r,4r)-4-аминоциклогексанола (транс) (380 мг; 3,30 ммоль) и DIPEA (1,441 мл; 8,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления DMF и распределяли между этилацетатом и насыщенным водн. раствором LiCl. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали с получением приблизительно 1,5 г неочищенного продукта в виде оранжевого масла (содержащего DMF). Его очищали посредством хроматографии на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюирование смесью 20-100% этилацетат/циклогексан с последующим элюированием от 100% этилацетата до смеси 12% этанол/этилацетат) с получением 447 мг бесцветного масла. Его дополнительно очищали посредством MDAP (формиатный способ). Фракции, содержащие требуемый продукт, распределяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и DCM. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением N^5 -((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (163 мг; 0,396 ммоль; выход 24%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1.16-1.25 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.83 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 2.77 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 4.52 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6.67 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.11

(q, J=4,5 Гц, 1H), 8.28 (d, J=7,8 Гц, 1H).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,82 мин, $[MН]^+$ составляет 371,3.

Пример 3. N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксаимид

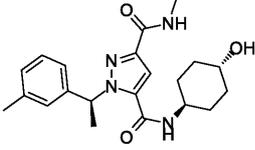
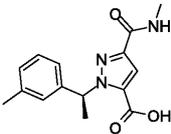
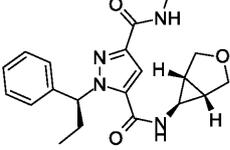
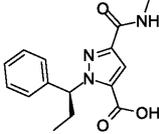
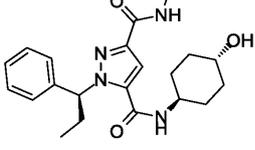
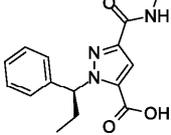
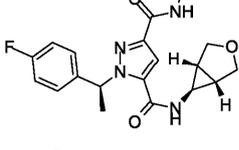
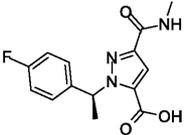


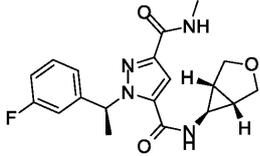
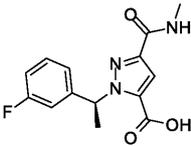
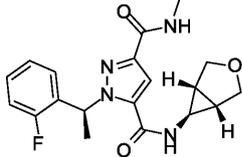
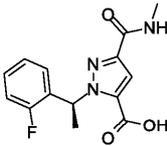
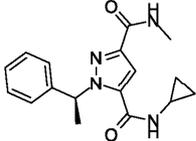
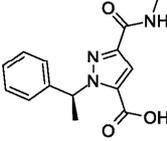
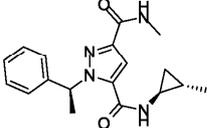
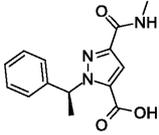
Неочищенный трет-бутил-(3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (37 мг; 0,173 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (1 мл), затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением бледно-желтой смолы. Неочищенный остаток растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли HATU (86 мг; 0,226 ммоль), Et₃N (0,048 мл; 0,347 ммоль) и (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (47,4 мг; 0,173 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток очищали посредством MDAР (способ с высоким значением рН) с получением N⁵-((1R,3R,5S,6s)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксаида (3 мг; 8,14 мкмоль; выход 5%).

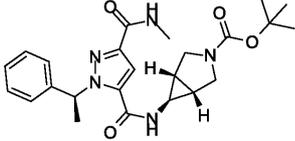
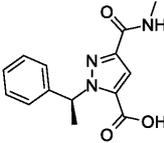
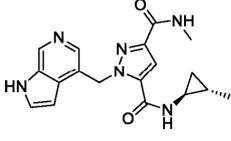
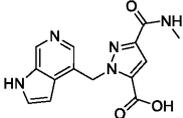
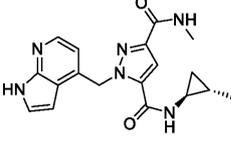
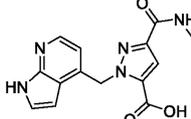
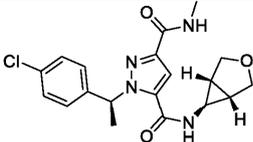
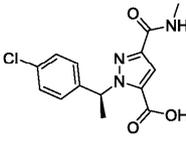
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.36-1.40 (m, 2H), 1.58 (ddt, J=12,4, 8,3, 4,4, 4,4 Гц, 2H), 1.82 (d, J=7,0 Гц, 3H), 2.01 (dt, J=12,6, 7,1 Гц, 2H), 2.42 (dt, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 2.75 (d, J=4,6 Гц, 3H), 3.80 (ушир. t, J=7,0 Гц, 1H), 4.59 (ушир. d, J=3,3 Гц, 1H), 6.68 (q, J=7,0 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 8.13 (q, J=4,6 Гц, 1H), 8.42 (d, J=4,0 Гц, 1H).

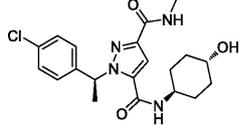
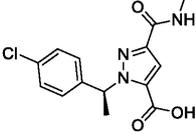
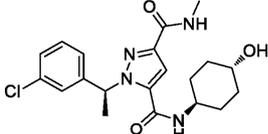
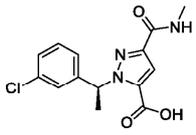
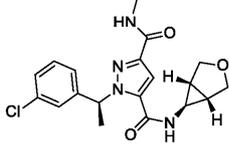
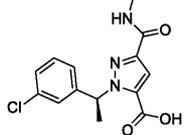
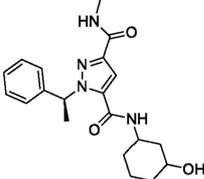
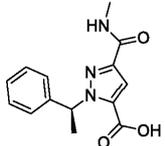
ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,79 мин, $[MН]^+$ составляет 369,4.

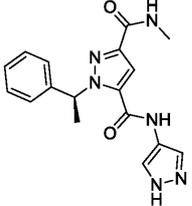
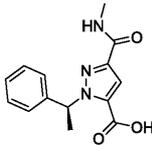
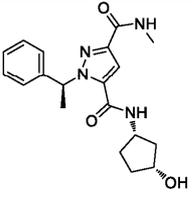
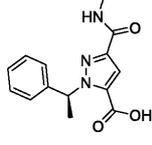
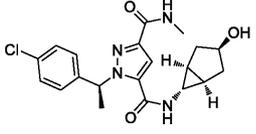
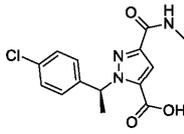
Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 3

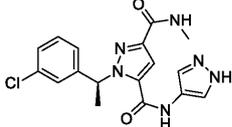
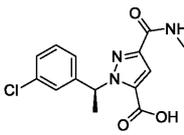
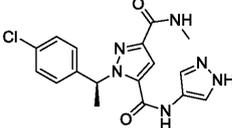
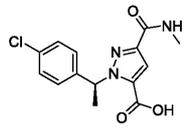
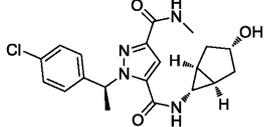
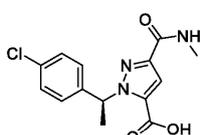
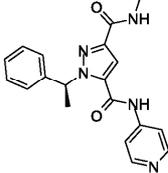
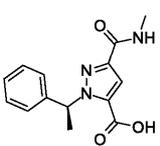
Пример		Используемое промежуточное соединение	ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
4	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(мета-толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 50</p>	Формиатная, 0,88 мин, 385,4
5	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 51</p>	Формиатная, 0,94 мин, 369,3
6	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 51</p>	Формиатная, 0,89 мин, 385,3
7	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(4-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 52</p>	Формиатная, 0,87 мин, 373,2

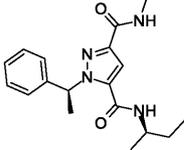
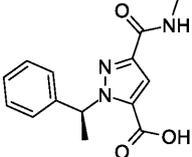
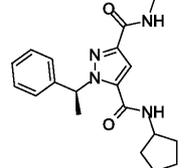
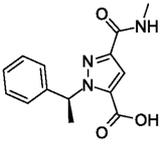
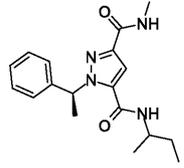
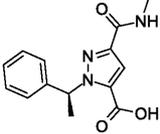
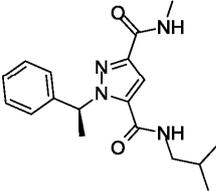
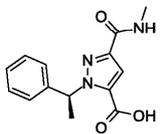
8	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(3-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 53</p>	<p>Формиатная, 0,87 мин, 373,5</p>
9	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабicyclo[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(2-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 54</p>	<p>Формиатная, 0,86 мин, 373,6</p>
10	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-циклопропил-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	<p>С высоким значением рН, 0,91 мин, 313,3</p>
11	 <p><i>N</i>³-Метил-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопропил)-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	<p>Формиатная, 0,98 мин, 327,3</p>

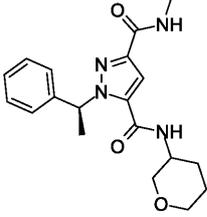
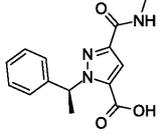
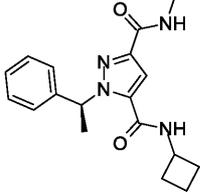
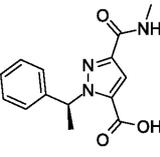
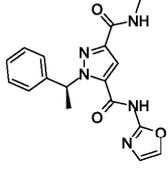
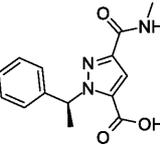
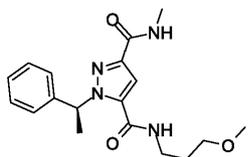
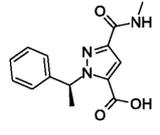
12	 <p>(1R,5S,6s)-<i>tert</i>-Бутил-6-(3-(метилкарбамоил)-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	<p>Формиатная, 1,11 мин, 454</p>
13	 <p>1-((1H-Пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-4-ил)метил)-<i>N</i>³-метил-<i>N</i>⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 83</p>	<p>С высоким значением pH, 0,70 мин, 353,5</p>
14	 <p>1-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)метил)-<i>N</i>³-метил-<i>N</i>⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 60</p>	<p>Формиатная, 0,60 мин, 353,2</p>
15	 <p><i>N</i>⁵-((1R,5S,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 61</p>	<p>Формиатная, 0,97 мин, 389,3</p>

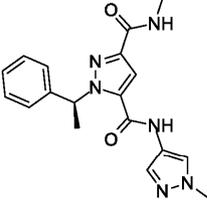
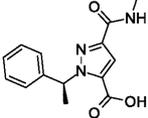
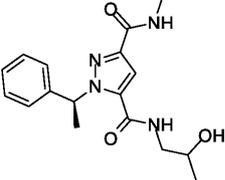
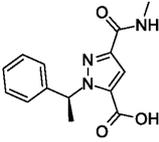
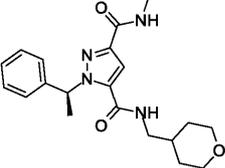
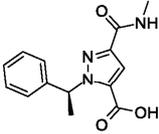
16	 <p>1-((S)-1-(4-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 61</p>	Формиатная, 0,92 мин, 405,4
17	 <p>1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 62</p>	Формиатная, 0,89 мин, 405,1
18	 <p>N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 62</p>	Формиатная, 0,94 мин, 389,1
19	 <p>N⁵-(3-Гидроксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,87 мин, 371,1

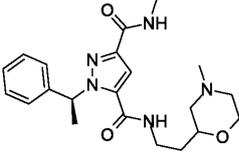
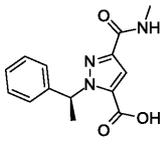
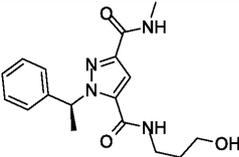
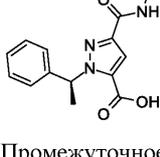
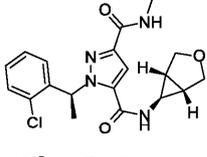
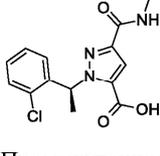
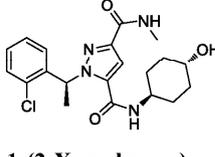
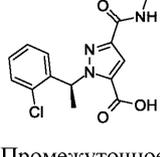
20	 <p>(S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵- (1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,83 мин, 339,0
21	 <p>N⁵-((1S,3R)-3- Гидроксициклопентил)-N³-метил-1- ((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,86 мин, 357,1
22	 <p>1-((S)-1-(4-Хлорфенил)этил)-N⁵- ((1R,3S,5S,6r)-3- гидроксибикло[3.1.0]-гексан-6-ил)- N³-метил-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 61</p>	С высоким значением рН, 0,93 мин, 403,6

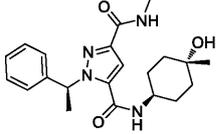
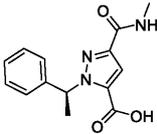
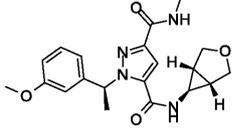
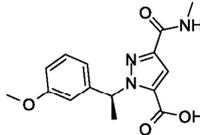
23	 <p>(S)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-N³-метил-N⁵-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 62</p>	Формиатная, 0,90 мин, 373,5
24	 <p>(S)-1-(1-(4-Хлорфенил)этил)-N³-метил-N⁵-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 61</p>	Формиатная, 0,91 мин, 373,5
25	 <p>1-((S)-1-(4-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-гидрокси-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 61</p>	С высоким значением рН, 0,90 мин, 403,6
26	 <p>(S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,61 мин, 350,1

27	 <p><i>N</i>⁵-((<i>R</i>)-втор-Бутил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 1,04 мин, 329,1
28	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-Циклопентил-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 1,07 мин, 341,1
29	 <p><i>N</i>⁵-(<i>втор</i>-Бутил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 1,04 мин, 329,2
30	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-Изобутил-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 1,06 мин, 329,1

31	 <p><i>N</i>³-Метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵- (тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-3-ил)-1<i>H</i>- пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,91 мин, 357,1
32	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-Циклобутил-<i>N</i>³-метил-1-(1- фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 1,02 мин, 327,1
33	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>³-Метил-<i>N</i>⁵-(оксазол-2-ил)-1-(1- фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,85 мин, 340,1
34	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3-Метоксипропил)-<i>N</i>³-метил- 1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,90 мин, 345,1

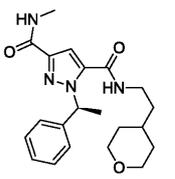
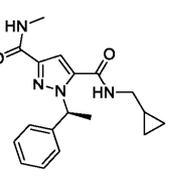
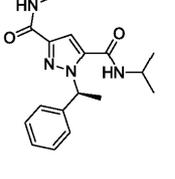
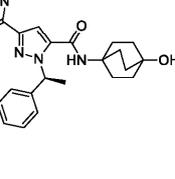
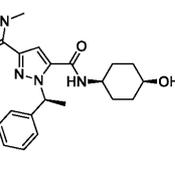
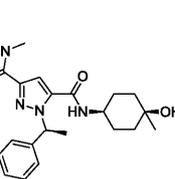
	дикарбоксамид		
35	 <p>(S)-N³-Метил-N⁵-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,89 мин, 353,1
36	 <p>N⁵-(2-Гидроксипропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,80 мин, 331,1
37	 <p>(S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,90 мин, 371,1

38	 <p><i>N</i>³-Метил-<i>N</i>⁵-(2-(4-метилморфолин-2-ил)этил)-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,55 мин, 400,2
39	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3-Гидроксипропил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,77 мин, 331,1
40	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 63</p>	Формиатная, 0,90 мин, 389,5
41	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(2-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 63</p>	Формиатная, 0,87 мин, 449,4

42	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 5</p>	Формиатная, 0,82 мин, 385,2
43	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(3-метоксифенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 64</p>	Формиатная, 0,86 мин, 385,3

Соединения примеров 44-49 получали в соответствии с последовательностью согласно следующему способу.

В пробирке на 20 мл взвешивали (*S*)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту ((0,027 г; 0,1 ммоль)×14=383 мг) и НАТУ ((0,042 г; 0,110 ммоль)×14=586 мг). В эту пробирку добавляли DMF ((0,5 мл)×14=7 мл) и DIPEA ((0,050 мл; 0,286 ммоль)×14=700 мкл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем делили на аликвоты по пробиркам (550 мкл), причем каждая содержала соответствующий предварительно взвешенный амин (0,120 ммоль). (Примечание: дополнительное количество DIPEA (0,050 мл; 0,286 ммоль) добавляли к аминам, которые находились в форме гидрохлоридов). Смесь оставляли взаимодействовать в течение 66 ч. Добавляли Т₃Р (100 мкл; 50 мас.% в EtOAc) и DIPEA (0,050 мл; 0,286 ммоль) и через 5 мин добавляли дополнительное количество амина (0,120 ммоль). Смеси подвергали взаимодействию в течение дополнительных 24 ч. Реакционные смеси очищали посредством МДАР (способ с высоким значением рН) и концентрировали с получением

№ примера	Наименование	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	[MН] ⁺	Rt (мин), форми- атная
44	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		6,8	16	385	0,96
45	(S)-N ⁵ -(Циклопропилметил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		6,6	18	327	1,01
46	(S)-N ⁵ -Изопропил-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		21	61	315	0,97
47	(S)-N ⁵ -(4-Гидроксибицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		13	29	397	0,87
48	N ⁵ -((1s,4R)-4-Гидроксицикло-гексил)-N ³ -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		8	19	371	0,87
49	N ⁵ -((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-N ³ -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		19	44	385	0,94

Соединения примеров 50-64 получали как часть последовательности получения амидов с использованием имеющихся в продаже аминов

Наименование реагента	Структура	Молекулярная масса	Масса реагента (г)	ммоль
Этанамин		45	0,005	0,120
Пропан-1-амин		59	0,007	0,120
(+/-)-4-Аминобутан-2-ол		89	0,011	0,120
Тетрагидро-2H-пиран-4-амин		101	0,012	0,120
(+/-)-Тетрагидрофуран-3-амин		87	0,010	0,120
(+/-)-2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этанамин		129	0,016	0,120
Гидрохлорид (+/-)- (тетрагидрофуран-3-ил)- метанамина		137	0,017	0,120
(+/-)-2-(Тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этанамин		129	0,016	0,120
Оксетан-3-илметанамин		87	0,010	0,120
3-Фторциклобутанамин, смесь диастереомеров		89	0,011	0,120
<i>tert</i> -Бутил-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2- аминоэтил)циклогексил)карбамат		242	0,029	0,120
Оксетан-3-амин		73	0,009	0,120
2-Циклопропилэтанамин		85	0,010	0,120
2-(1H-Пиразол-3-ил)этанамин		111	0,013	0,120
Гидрохлорид (1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4- аминоадамантан-1-ола		203	0,024	0,120

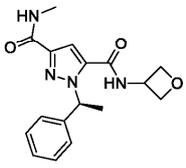
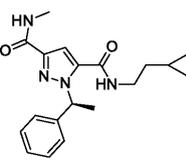
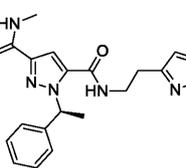
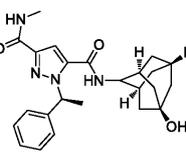
Способ: исходный раствор (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты ((0,027 г; 0,100 ммоль)×18=492 мг) и НАТУ ((0,038 г; 0,100 ммоль)×18=684 мг) растворяли в DMF ((0,5 мл)×18=9,0 мл). В этот исходный раствор добавляли DIPEA (0,052 мл; 0,300 ммоль)×18. Пробирки закупоривали и встряхивали при комнатной температуре до полного растворения. Через 2 мин аликвоту (0,5 мл) вышеупомянутого исходного раствора добавляли к ряду предварительно взвешенных аминов×18 (0,120 ммоль; количество см. в таблице) в пластиковых пробирках Matrix на 1 мл. Каждую пробирку закупоривали и встряхивали, чтобы ускорить растворение, и оставляли для выстаивания на ночь в течение 18 ч при комнатной температуре. Т₃Р (50 мас.% EtOAc) 120 мкл и DIPEA (0,052 мл; 0,300 ммоль) добавляли в каждую реакционную смесь и оставляли в течение более 48 ч при комнатной температуре. Реакционные смеси очищали посредством MDAP (способ с высоким значением pH) с получением конечных соединений (количества см. в таблице).

Снятие Вос-защиты с промежуточного соединения реакции, соответствующее сочетанию трет-бутил-((1*r*,4*r*)-4-(2-аминоэтил)циклогексил)карбамата, проводили в DCM (0,5 мл) с использованием 3М HCl в CPME (0,5 мл). Стеклообразную пробирку для микроволновой печи использовали в качестве реакционного сосуда. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на ночь в течение 22 ч при 35°C. Дополнительное количество DCM (0,5 мл) и 3М HCl в CPME (0,5 мл) добавляли в реакционную смесь и оставляли перемешиваться на ночь в течение 18 ч при 35°C. Растворитель затем удаляли досуха в потоке азота с получением гидрохлорида свободного амина. Дополнительное количество DCM (0,5 мл) и 3М HCl в CPME (0,5 мл) добавляли к твердому веществу. Раствор оставляли для выстаивания при комнатной тем-

пературе в течение выходных. Растворитель удаляли досуха с получением гидрохлорида свободного амина (пример 60), как показано в таблице ниже

№ примера	Наименование	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	[MН] ⁺	Rt (мин), форми- атная
50	(S)-N ⁵ -Этил-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		18	54	301	0,90
51	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -пропил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		14	40	315	0,98
52	N ⁵ -(3-Гидроксибутил)-N ³ -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		19	49	345	0,82
53	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		12	31	357	0,89
54	N ³ -Метил-1-((S)-1-фенилэтил)-N ⁵ -(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		18	48	343	0,86

55	<i>N</i> ³ -Метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)- <i>N</i> ⁵ -(2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		18	43	385	1,05
56	<i>N</i> ³ -Метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)- <i>N</i> ⁵ -((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		18	44	357	0,87
57	<i>N</i> ³ -Метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)- <i>N</i> ⁵ -(2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		21	49	385	0,99
58	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -Метил- <i>N</i> ⁵ -(оксетан-3-илметил)-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		17	43	343	0,82
59	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(3-Фторциклобутил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		7	19	345	0,98
60	Гидрохлорид <i>N</i> ⁵ -(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-4-аминоциклогексил)-		23	47	398	0,60

	этил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамида					
61	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -Метил- <i>N</i> ⁵ -(оксетан-3-ил)-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамида		14	38	329	0,83
62	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(2-циклопропилэтил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамида		16	43	341	1,07
63	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(2-(1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)этил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамида		22	54	367	0,82
64	<i>N</i> ⁵ -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-5-Гидроксиадамantan-2-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамида		19	41	423	0,89

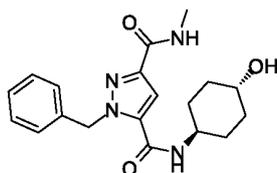
Пример 65. (*S*)-*N*³,*N*⁵-Диметил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида



В суспензию *N*³,*N*⁵-диметил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (39 мг; 0,214 ммоль) в THF (1 мл) добавляли (*R*)-1-фенилэтанол (40 мг; 0,327 ммоль) и трифенилфосфин (90 мг; 0,343 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIAD (0,067 мл; 0,343 ммоль). Пробирку затем нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали при 140°C в течение еще 20 мин. Добавляли дополнительную порцию (*R*)-1-фенилэтанола (40 мг; 0,327 ммоль), трифенилфосфина (90 мг; 0,343 ммоль) и DIAD (0,067 мл; 0,343 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли под вакуумом с получением приблизительно 770 мг неочищенного желтого масла. Его очищали посредством хроматографии на SiO₂ (картридж Biotage SNAP 25 г, элюирование смесью 0-100% этилацетат/циклогексан) с получением 50 мг бесцветного масла. Его дополнительно очищали посредством MDAP (способ с высоким значением pH). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением (*S*)-*N*³,*N*⁵-диметил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (17 мг; 0,053 ммоль; выход 25%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,82 мин, [MН]⁺ составляет 287,2.

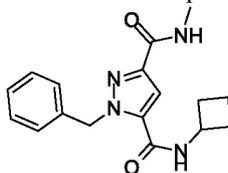
Пример 66. 1-Бензил-*N*⁵-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-*N*³-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида



В раствор 1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (150 мг; 0,509 ммоль) и DIPEA (0,267 мл; 1,527 ммоль) в DMF (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли HATU (290 мг; 0,764 ммоль) с последующим добавлением (1r,4r)-4-аминоциклогексанола (70,4 мг; 0,611 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×15 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с 50% DCM и диэтиловым эфиром (3×1 мл) с получением твердого продукта, который фильтровали и сушили под вакуумом в течение 15 мин с получением 1-бензил-N⁵-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (160 мг; 0,447 ммоль; выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (4,5 мин способ А): время удерживания составляет 1,61 мин, [МН]⁺ составляет 357,1.

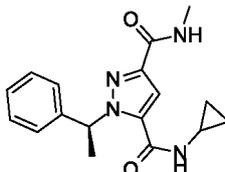
Пример 67. 1-Бензил-N⁵-циклобутил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамид



В раствор 1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (200 мг; 0,733 ммоль) и DIPEA (0,384 мл; 2,199 ммоль) в DMF (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли HATU (418 мг; 1,099 ммоль) с последующим добавлением циклобутанамина (104 мг; 1,466 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 65% EtOAc в н-гексане. Собранные чистые фракции концентрировали под вакуумом с получением 1-бензил-N⁵-циклобутил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (84 мг; 0,255 ммоль; выход 35%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (10 мин способ D): время удерживания составляет 4,26 мин, [МН]⁺ составляет 313,2.

Пример 68. (S*)-N⁵-Циклопропил-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамид



Промежуточное соединение 11 очищали посредством хиральной ВЭЖХ. Условия препаративной НФ-ВЭЖХ (нормально-фазовая хроматография) были следующие.

Колонка/размеры: Chiralpak IC (250×30 мм), 5 мкм.

Подвижная фаза: н-гексан:этанол (70:30).

Скорость потока: 38 мл/мин.

Температура: окружающей среды.

Длина волны: 249 нм.

Время прохождения: 18 мин.

Растворимость: THF плюс н-гексан плюс этанол.

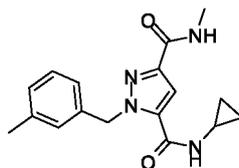
Количество вводимой пробы: 33,0 мг/проба.

Общее число вводов: 10.

Чистые фракции, соответствующие пику 1, концентрировали под вакуумом с получением (S*)-N⁵-циклопропил-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (36 мг; 0,105 ммоль; выход 15%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (4,5 мин способ В): время удерживания составляет 1,89 мин, [МН]⁺ составляет 313,2.

Пример 69. N⁵-Циклопропил-N³-метил-1-(3-метилбензил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамид



В раствор N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (300 мг; 1,366 ммоль) в DMF (2 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли K₂CO₃ (566 мг; 4,10 ммоль) с последующим добавлением 1-(бромметил)-3-метилбензола (0,211 мл; 1,640 ммоль; имеющийся в продаже от, например, компании Sigma Aldrich) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×15 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который представлял собой смесь 2 региоизомеров. Их очищали посредством СФХ, хиральной ВЭЖХ. Условия препаративной СФХ были следующие.

Колонка/размеры: LuxCellulose-2 (250×30 мм), 5 мкм.

% CO₂: 60,0%.

% соразтворителя: 40,0% (MeOH).

Общая скорость потока: 90,0 г/мин.

Обратное давление: 100,0 бар (10 МПа).

УФ: 211 нм.

Время накопления: 3,8 мин.

Количество вводимой пробы: 16,0 мг.

Растворимость: метанол.

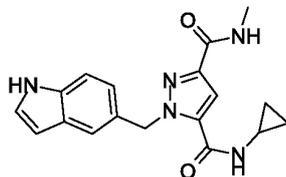
Общее число вводов: 20.

Данные прибора: изготовитель/модель: Thar SFC-200-005.

Чистые фракции, соответствующие пику 1, концентрировали под вакуумом с получением N⁵-циклопропил-N³-метил-1-(3-метилбензил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (76 мг; 0,238 ммоль; выход 63%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (4,5 мин способ В): время удерживания составляет 1,90 мин, [МН]⁺ составляет 313,2.

Пример 70. 1-((1H-Индол-5-ил)метил)-N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксимид



В раствор N⁵-циклопропил-N³-метил-1-((1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (420 мг; 0,666 ммоль) в метаноле (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли NaOH (80 мг; 1,999 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20 мл), затем водный слой экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×10 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде смеси региоизомеров. Их очищали посредством СФХ, хиральной ВЭЖХ. Условия препаративной СФХ были следующие.

Колонка/размеры: Chiralpak IC (250×30 мм), 5 мкм.

% CO₂: 50,0%.

% соразтворитель: 50,0% (MeOH).

Общая скорость потока: 60,0 г/мин.

Обратное давление: 100,0 бар (10 МПа).

УФ: 215 нм.

Время накопления: 6,5 мин.

Количество вводимой пробы: 8,0 мг.

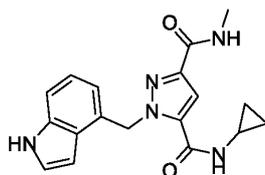
Растворимость: MeOH.

Общее число вводов: 40.

Чистые фракции, соответствующие пику 1, концентрировали под вакуумом с получением 1-((1H-индол-5-ил)метил)-N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (95 мг; 0,272 ммоль; выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (4,5 мин способ В): время удерживания составляет 1,68 мин, [МН]⁺ составляет 338,2.

Пример 71. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N⁵-циклопропил-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксимид



В раствор N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (400 мг; 0,745 ммоль) в метаноле (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли NaOH (29,8 мг; 0,745 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенной смеси региоизомеров (410 мг), которые очищали посредством СФХ. Условия препаративной СФХ были следующие.

Колонка/размеры: Chiralpak AD-H (250×21 мм), 5 мкм.

% CO₂: 60,0%.

% соразтворитель: 40,0% (MeOH).

Общая скорость потока: 60,0 г/мин.

Обратное давление: 100,0 бар (10 МПа).

УФ: 215 нм.

Время накопления: 3,6 мин.

Количество вводимой пробы: 2,6 мг.

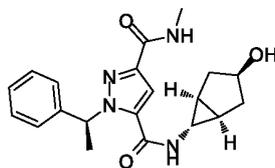
Растворимость: метанол плюс DCM.

Общее число вводов: 34.

Чистые фракции, соответствующие пику 1, концентрировали под вакуумом с получением N^5 -циклопропил- N^3 -метил-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (400 мг; 0,745 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (4,5 мин способ В): время удерживания составляет 1,65 мин, [МН]⁺ составляет 338,2.

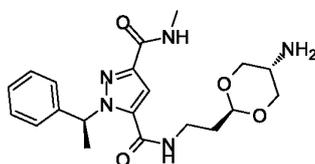
Пример 72. N^5 -((1R,3S,5S,6r)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (720 мг; 5,06 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и трет-бутаноле (10 мл), затем добавляли Et₃N (1,412 мл; 10,13 ммоль) и дифенилфосфоразидат (1,637 мл; 7,60 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл), растворитель сушили и выпаривали с получением бледно-желтой смолы. Ее растворяли в DCM (10 мл) и загружали на колонку с 50 г диоксида кремния, затем элюировали смесью 0-100% EtOAc/циклогексан и нингидрин-положительные фракции упаривали под вакуумом с получением смеси диастереомеров трет-бутил-(3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата, которую использовали неочищенной на следующей стадии. трет-Бутил-(3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат (55 мг; 0,258 ммоль) (неочищенный) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (1 мл), затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток растворяли в свежем DCM (10 мл) и добавляли Et₃N (0,072 мл; 0,516 ммоль), NATU (147 мг; 0,387 ммоль) и (S)-3-(метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (70,5 мг; 0,258 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой (10 мл), сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтой смолы. Ее очищали посредством MDAР (способ с высоким значением рН) с получением N^5 -((1R,3S,5S,6r)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (16 мг; 0,043 ммоль; выход 17%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,84 мин, [МН]⁺ составляет 369,3.

Пример 73. N^5 -2-((2r,5S)-5-Амино-1,3-диоксан-2-ил)этил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

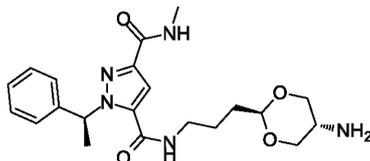


В суспензию N^5 -2-((2r,5S)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)этил)- N^3 -метил-1-((S)-

1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (102 мг; 0,192 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразин-гидрат (90 мкл; 1,836 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт фильтровали и очищали посредством MDAР (способ с высоким значением рН). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением N⁵-(2-((2r,5S)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)этил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (61 мг; 0,137 ммоль; выход 71%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,78 мин, [MН]⁺ составляет 402,2.

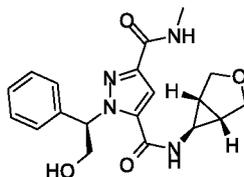
Пример 74. N⁵-(3-((2r,5S)-5-Амино-1,3-диоксан-2-ил)пропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида



В суспензию N⁵-(3-((2r,5S)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)пропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (81 мг; 0,148 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразингидрат (90 мкл; 1,836 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 19 ч. Неочищенный продукт фильтровали и очищали посредством MDAР (способ с высоким значением рН). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением N⁵-(3-((2r,5S)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)пропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (42 мг; 0,091 ммоль; выход 61%).

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением рН): время удерживания составляет 0,80 мин, [MН]⁺ составляет 416,3.

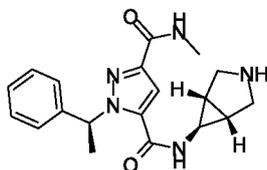
Пример 75. N⁵-((1R,5S,6r)-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида



N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (214 мг; 0,442 ммоль) помещали в 4M соляную кислоту в диоксане (500 мкл; 2,000 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч. Образец растворяли в смеси MeOH:DMSO 1:1 (2×1 мл) и очищали посредством MDAР (способ с высоким значением рН). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (68,4 мг; 0,166 ммоль; выход 38%) в виде элюируемого второго региоизомера.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,71 мин, [MН]⁺ составляет 371,2.

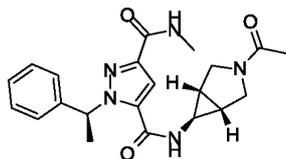
Пример 76ю N⁵-((1R,5S,6s)-3-Азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида



К части суспензии трет-бутил-(1R,5S,6s)-6-(3-(метилкарбамоил)-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамида)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (95 мг; 0,209 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл; 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и загружали на картридж SCX 2 г (предварительно обработанный MeOH). Элюировали с помощью MeOH (30 мл) с последующим элюированием 2M NH₃ в MeOH (30 мл). Аммиачные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (57 мг; 0,145 ммоль; выход 69%) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,51 мин, [MН]⁺ составляет 354,4.

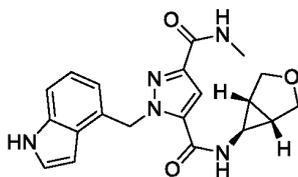
Пример 77. N⁵-((1R,5S,6s)-3-Ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида



N^5 -((1R,5S,6s)-3-Азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид (49 мг; 0,139 ммоль) перемешивали в уксусном ангидриде (300 мкл; 3,18 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO_3 (водн.) и экстрагировали EtOAc , органическую фазу промывали водой, сушили с использованием гидрофобной фритты и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (46 мг; 0,105 ммоль; выход 76%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,77 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 396,4.

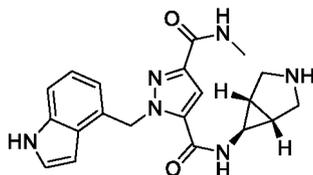
Пример 78. 1-((1Н-Индол-4-ил)метил)- N^5 -((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид



N^5 -((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((1-тозил-1Н-индол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид (99,7 мг; 0,187 ммоль) помещали в THF (4 мл) и метанол (2 мл). Добавляли карбонат цезия (304 мг; 0,934 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 73°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли воду (10 мл) к остатку, который затем подкисляли 2н. HCl и затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (63,8 мг; 0,160 ммоль; выход 85%) в виде фиолетового твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,74 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 380,3.

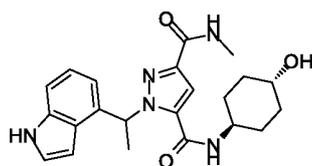
Пример 79. 1-((1Н-Индол-4-ил)метил)- N^5 -((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид



трет-Бутил-(1R,5S,6s)-6-(1-((1Н-индол-4-ил)метил)-3-(метилкарбамоил)-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (86,5 мг; 0,181 ммоль) помещали в DCM (4 мл). Добавляли TFA (1 мл; 12,98 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Образец затем загружали в метанол и очищали посредством твердофазной экстракции с использованием картриджа SCX 1 г, промывая метанолом, затем элюируя смесью 2М аммиак/метанол. Соответствующие фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества кремового цвета. Неочищенный продукт помещали в смесь $\text{MeOH}:\text{DCM}$ 1:2 (30 мл) и добавляли свободнотекущий диоксид кремния (1 г). Растворитель удаляли под вакуумом и диоксид кремния загружали на 10 г картридж ULTRA SNAP в минимальном количестве DCM и элюировали 0% (2М NH_3 в метаноле) в DCM за 2 объема колонки (CV), затем смесью 0-20% (2М NH_3 в метаноле)/DCM. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта 1-((1Н-индол-4-ил)метил)- N^5 -((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид (29,4 мг; 0,070 ммоль; выход 39%) в виде зеленого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,46 мин, $[\text{MH}]^+$ составляет 379,4.

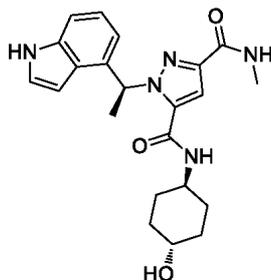
Пример 80. 1-(1-(1Н-Индол-4-ил)этил)- N^5 -((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксамид



В раствор N^5 -((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамида (330 мг; 0,585 ммоль) в метаноле (2 мл) и THF (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1546 мг; 4,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между этилацетатом и водой и промывали рассолом. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили с помощью гидрофобной фритты и концентрировали под вакуумом с получением 153 мг неочищенного остатка. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMSO:метанол 1:1 (2 мл) и очищали посредством MDAP (формиатный способ). Фракции, содержащие требуемый продукт, распределяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и DCM. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали двумя дополнительными порциями DCM (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (79 мг; 0,193 ммоль; выход 33%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,76 мин, $[M-H]^-$ составляет 408.

Пример 81. 1-((S*)-1-(1H-Индол-4-ил)этил)- N^5 -((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамида (индивидуальный энантиомер неустановленной конфигурации по метильному центру)



69 мг 1-(1-(1H-индол-4-ил)этил)- N^5 -((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамида (относительно получения см. пример 80) разделяли посредством хиральной колоночной хроматографии с использованием следующих условий.

Неочищенный образец растворяли в EtOH (4 мл) при нагревании.

Проба: 2 мл раствора вводили на колонку.

Растворитель: 20% EtOH (плюс 0,2% изопропиламин)/гептан, скорость потока: 30 мл/мин. Длина волны: 215 нм.

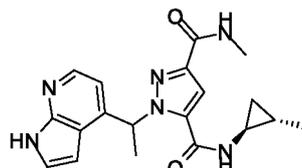
Колонка: Chiralpak AD-H 30 мм \times 25 см (5 мкм).

Общее число вводимых проб: 2.

Фракции, соответствующие пику, элюируемому первым, объединяли и упаривали с получением требуемого продукта (30 мг).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,74 мин, $[M-H]^-$ составляет 408.

Пример 82. 1-(1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этил)- N^3 -метил- N^5 -((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамида

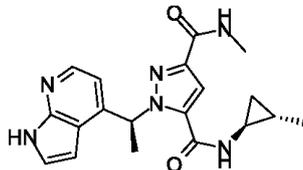


В раствор N^3 -метил- N^5 -((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(1-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этил)-1H-пирозол-3,5-дикарбоксамида (300 мг; 0,576 ммоль) в метаноле (2 мл) и THF (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1502 мг; 4,61 ммоль) и реакционную смесь (суспензию) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью гидрофобной фритты и концентрировали под вакуумом с получением 152 мг неочищенного остатка. Его очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетат/циклогексан с последующим элюированием градиентом от 100%

этилацетата до смеси 25% EtOH/этилацетат. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (74 мг; выход 28%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,65 мин, $[MН]^+$ составляет 367,1.

Пример 83. 1-((S*)-1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

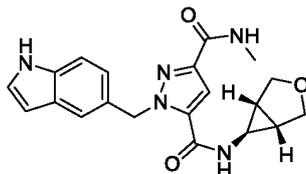


Соединение примера 82 (62 мг) очищали посредством хиральной ВЭЖХ. Рацемат растворяли в EtOH (4 мл) при нагревании. Проба: 2 мл раствора вводили на колонку, растворитель: 20% EtOH (плюс 0,2% изопропиламин)/гептан (плюс 0,2% изопропиламин), скорость потока: 30 мл/мин, длина волны детектирования: 215 нм, ширина полосы 4 нм, опорная 550 нм, ширина полосы 100 нм, колонка: Chiralpak AD-H 30 мм×25 см (5 мкм), кат.№ ADH13231). Общее число вводимых проб: 2. Фракции, элюируемые с 10 по 11 мин, собирали и отмечали как пик 1. Фракции, элюируемые с 14 по 16 мин, собирали и отмечали как пик 2. Собранные чистые фракции концентрировали под вакуумом и затем переносили во взвешенные колбы.

Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением соединения примера 83 (23 мг).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,67 мин, $[MН]^+$ составляет 367,2.

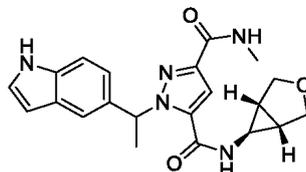
Пример 84. 1-((1H-Индол-5-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (135 мг; 0,253 ммоль) суспендировали в THF (2 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли карбонат цезия (412 мг; 1,265 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (67,4 мг; 0,169 ммоль; выход 67%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,76 мин, $[MН]^+$ составляет 380,5.

Пример 85. 1-(1-(1H-Индол-5-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

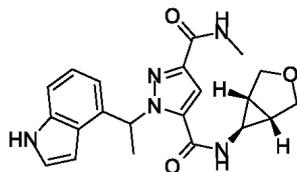


N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-(1-(1-тозил-1H-индол-5-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (117 мг; 0,214 ммоль) помещали в THF (2 мл) и метанол (1 мл). Добавляли карбонат цезия (348 мг; 1,068 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 2 ч. К остатку добавляли воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением бесцветного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством МДАР (формиатный способ). Продукт не был собран посредством МДАР, поэтому отработанный материал концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством МДАР (формиатный способ). Продукт не был собран посредством МДАР, поэтому отработанный материал концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством МДАР (формиатный способ). Соответствующие фракции сушили в потоке азота с получением 1-(1-(1H-индол-5-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксида (12,2 мг; 0,028 ммоль; выход 13%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,82 мин, $[MН]^+$ составляет

392.

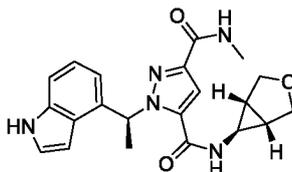
Пример 86. 1-(1-(1H-Индол-4-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



В раствор N⁵-((1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (278 мг; 0,508 ммоль) в метаноле (2 мл) и THF (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1323 мг; 4,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью гидрофобной фритты и концентрировали под вакуумом с получением 152 мг неочищенного остатка, который очищали посредством MDAP (формиатный способ). Фракции, содержащие требуемый продукт, распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и DCM. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (44 мг; 0,101 ммоль; выход 20%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,80 мин, [M-H]⁻ составляет 392.

Пример 87. 1-((S*)-1-(1H-Индол-4-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



36 мг 1-(1-(1H-индол-4-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (относительно получения см. пример 86) разделяли посредством хиральной колоночной хроматографии с использованием следующих условий.

Неочищенный образец растворяли в EtOH (4 мл) при нагревании.

Проба: 2 мл раствора вводили на колонку.

Растворитель: 20% EtOH/гептан, скорость потока: 30 мл/мин.

Длина волны: 215 нм.

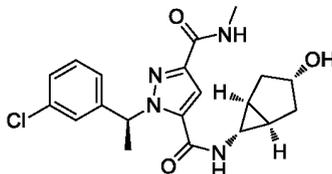
Колонка: Chiralpak AD-H 30 мм×25 см (5 мкм).

Общее число вводимых проб: 2.

Фракции, соответствующие пику, элюируемому первым, объединяли и упаривали с получением требуемого продукта (13 мг).

ЖХ-МС (формиатный способ): время удерживания составляет 0,80 мин, [M-H]⁻ составляет 392.

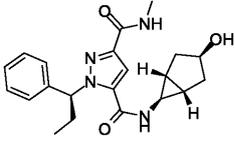
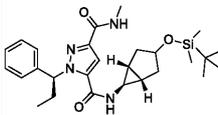
Пример 88. 1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



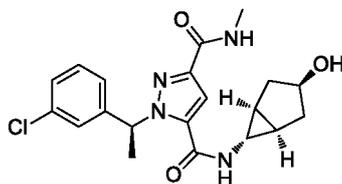
N⁵-((1R,5S,6r)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (257 мг; 0,497 ммоль) помещали в 4M соляную кислоту в диоксане (5 мл; 20,00 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали посредством MDAP (способ с высоким значением pH). Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением 1-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (35 мг; 0,083 ммоль; выход 17%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,89 мин, [MH]⁺ составляет 403,6.

Соединение следующего примера получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 88

Пример	Структура и наименование	Используемое промежуточное соединение	ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
89	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 82</p>	Формиатная, 0,88 мин, 383,3

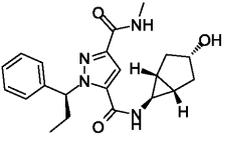
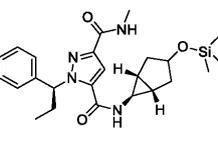
Пример 90. 1-((*S*)-1-(3-Хлорфенил)этил)-*N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-*N*³-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамид



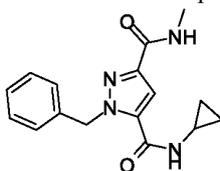
*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((*S*)-1-(3-хлорфенил)этил)-*N*³-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамид (257 мг; 0,497 ммоль) помещали в 4*M* соляную кислоту в диоксане (5 мл; 20,00 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали посредством MDAP (способ с высоким значением pH). Требуемые фракции концентрировали под вакуумом с получением 1-((*S*)-1-(3-хлорфенил)этил)-*N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-*N*³-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамида (52,5 мг; 0,124 ммоль; выход 24,91%) в виде твердого вещества кремового цвета.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,92 мин, [МН]⁺ составляет 403,6.

Соединение следующего примера получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 90

Пример	Структура и наименование	Используемое промежуточное соединение	ЖХ-МС: (система, время удерживания, МН ⁺)
91	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	 <p>Промежуточное соединение 82</p>	Формиатная, 0,91 мин, 383,3

Пример 92. 1-Бензил-*N*⁵-циклопропил-*N*³-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксамид



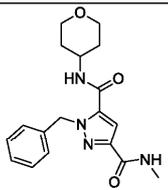
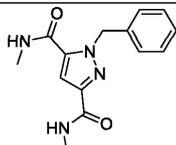
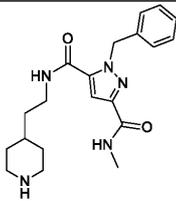
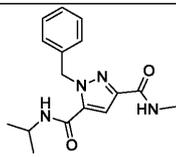
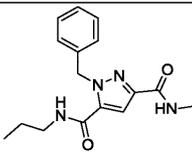
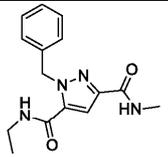
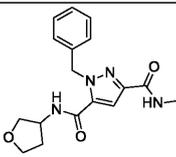
В раствор 1-бензил-3-(метилкарбамоил)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (1 г; 3,66 ммоль) и DI-PEA (3,84 мл; 21,99 ммоль) в DMF (1 мл), перемешиваемый в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли оксалилхлорид (0,642 мл; 7,33 ммоль) с последующим добавлением циклопропанамина (0,418 г; 7,33 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

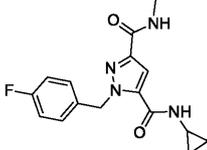
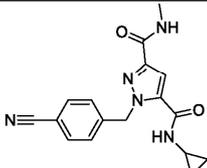
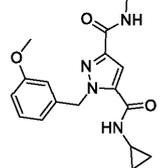
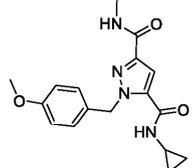
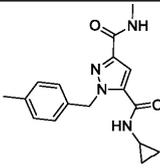
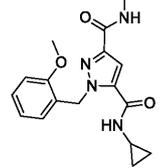
течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли на колонку с силикагелем 60-120 и элюировали 65% EtOAc в н-гексане и собранные чистые фракции концентрировали под вакуумом с получением 1-бензил-*N*³-циклопропил-*N*⁵-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (901 мг; 2,75 ммоль; выход 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (5,5 мин способ E): время удерживания составляет 2,47 мин, [МН]⁺ составляет 299,3.

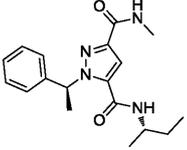
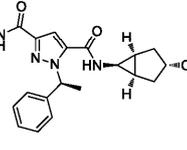
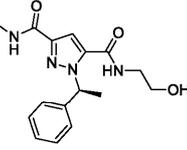
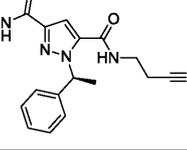
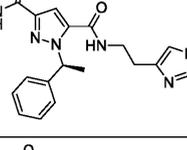
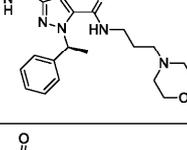
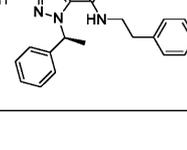
Примеры 93-138.

Соединения примеров 93-138 получали способом, аналогичным способу получения соединений примеров, описанных выше

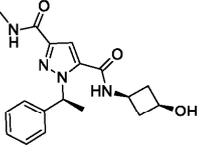
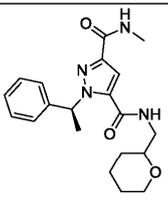
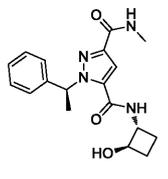
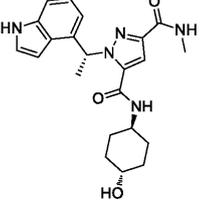
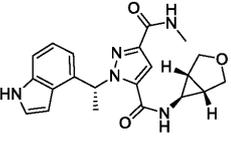
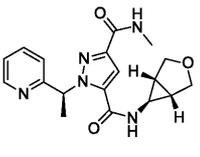
№ примера	Наименование	Структура	[МН] ⁺	Время удерживания (мин), способ
93	1-Бензил- <i>N</i> ³ -метил- <i>N</i> ⁵ -(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		343,1	1,72 (Способ А)
94	1-Бензил- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ⁵ -диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		273,1	1,63 (Способ А)
95	1-Бензил- <i>N</i> ³ -метил- <i>N</i> ⁵ -(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		370,2	1,34 (Способ А)
96	1-Бензил- <i>N</i> ⁵ -изопропил- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		301,2	1,91 (Способ В)
97	1-Бензил- <i>N</i> ³ -метил- <i>N</i> ⁵ -пропил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		301,2	1,93 (Способ В)
98	1-Бензил- <i>N</i> ⁵ -этил- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		287,4	1,77 (Способ D)
99	1-Бензил- <i>N</i> ³ -метил- <i>N</i> ⁵ -(тетрагидрофуран-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксиамид		329,3	1,69 (Способ В)

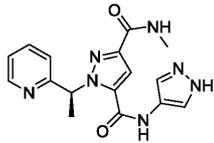
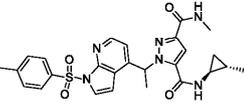
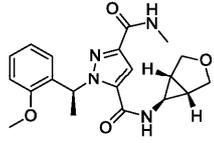
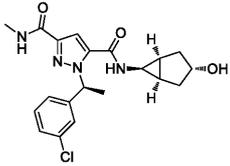
100	<i>N</i> ⁵ -Циклопропил-1-(4-фторбензил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		317,1	1,82 (Способ В)
101	<i>N</i> ⁵ -циклопропил-1-(2-фторбензил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		317,1	1,78 (Способ Е)
102	1-(4-Цианобензил)- <i>N</i> ⁵ -циклопропил- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		324,1	1,67 (Способ В)
103	<i>N</i> ⁵ -Циклопропил-1-(3-метоксибензил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		329,1	6,28 (Способ С)
104	<i>N</i> ⁵ -Циклопропил-1-(4-метоксибензил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		329,2	1,82 (Способ В)
105	<i>N</i> ⁵ -Циклопропил- <i>N</i> ³ -метил-1-(4-метилбензил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		313,1	6,63 (Способ С)
106	<i>N</i> ⁵ -Циклопропил-1-(2-метоксибензил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		329,2	1,76 (Способ В)

107	1-((1 <i>H</i> -Индол-4-ил)метил)- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>s</i>)-3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		421,3	0,69 (Формиатный способ)
108	<i>N</i> ³ -Этил- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-4-гидроксициклогексил)-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		385,3	0,88 (Формиатный способ)
109	<i>N</i> ⁵ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>R</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		355,3	0,85 (Формиатный способ)
110	<i>N</i> ⁵ -((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-Гидроксициклогексил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>R</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		371,3	0,82 (Формиатный способ)
111	<i>N</i> ⁵ -(1-Гидроксипропан-2-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров		331,1	0,79 (Формиатный способ)
112	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(<i>трет</i> -Бутил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		329,1	1,08 (Формиатный способ)

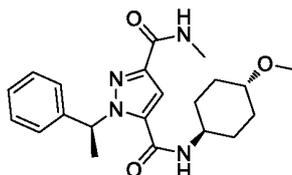
113	<i>N</i> ⁵ -((<i>S</i>)-втор-Бутил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		329,2	1,04 (Формиатный способ)
114	<i>N</i> ⁵ -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>s</i>)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		369,4	0,79 (Способ с высоким значением pH)
115	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(2-Гидроксиэтил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		317,1	0,75 (Формиатный способ)
116	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(2-Цианоэтил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		326,1	0,86 (Формиатный способ)
117	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁵ -(2-(1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)этил)- <i>N</i> ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		367,1	0,53 (Формиатный способ)
118	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -Метил- <i>N</i> ⁵ -(3-морфолинопропил)-1-(1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		400,2	0,54 (Формиатный способ)
119	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)- <i>N</i> ⁵ -(2-(пиридин-4-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		378,1	0,56 (Формиатный способ)

120	(S)-N ⁵ -(3-(Диметиламино)пропил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		358,1	0,53 (Формиатный способ)
121	(S)-N ⁵ -(2-Метоксиэтил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		331,1	0,87 (Формиатный способ)
122	(S)-N ⁵ -(2-(1H-имидазол-2-ил)этил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		367,1	0,52 (Формиатный способ)
123	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		364,1	0,56 (Формиатный способ)
124	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -(2-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		378,1	0,58 (Формиатный способ)
125	(S)-N ³ -Метил-1-(1-фенилэтил)-N ⁵ -(2-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		378,1	0,59 (Формиатный способ)
126	(S)-N ⁵ -(2,2-Дифторэтил)-N ³ -метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		337,1	0,95 (Формиатный способ)
127	N ⁵ -(2-(4-Ацетилморфолин-2-ил)этил)-N ³ -метил-1-(S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-		428,2	0,81 (Формиатный способ)

	дикарбоксамид, смесь диастереомеров			
128	N^5 -((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-Гидроксициклобутил)- N^3 -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		343,1	0,80 (Формиатный способ)
129	N^3 -Метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)- N^5 -((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров		371,1	1,01 (Формиатный способ)
130	N^5 -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-Гидроксициклобутил)- N^3 -метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		343,1	0,82 (Формиатный способ)
131	1-((R^*)-1-(1 <i>H</i> -Индол-4-ил)этил)- N^5 -((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидроксициклогексил)- N^3 -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		МН-408,3	0,74 (Формиатный способ)
132	1-((<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -Индол-4-ил)этил)- N^5 -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		МН-392,3	0,77 (Формиатный способ)
133	N^5 -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((<i>S</i>)-1-(пиридин-2-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		356,5	0,67 (Способ с высоким значением рН)

134	(S)-N ³ -Метил-N ⁵ -(1H-пиразол-4-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		340,5	0,53 (Формиатный способ)
135	N ³ -Метил-N ⁵ -((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(1-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров		521,1	1,11 (Формиатный способ)
136	N ⁵ -((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((S)-1-(2-метоксифенил)этил)-N ³ -метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		385,2	0,84 (Формиатный способ)
137	1-((R)-1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этил)-N ³ -метил-N ⁵ -((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		367,2	0,66 (Формиатный способ)
138	1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N ⁵ -((1R,3R,5S,6s)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N ³ -метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		403,6	0,87 (Формиатный способ)

Пример 139. N⁵-((1r,4S)-4-Метоксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

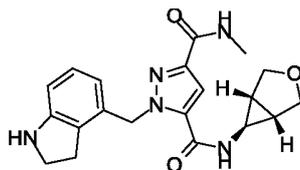


(S)-3-(Метилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (относительно получения см. промежуточное соединение 5; 112 мг; 0,410 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) перед добавлением НАТУ (234 мг; 0,615 ммоль). Затем добавляли гидрохлорид (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-амина (82 мг; 0,445 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,358 мл; 2,049 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Образец сразу же очищали посредством МДАР (способ с высоким значением рН). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением N⁵-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (135 мг; 0,316 ммоль; выход 77%).

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,96 мин, [МН]⁺ составляет 385,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.32 (d, J=7,83 Гц, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 6H), 6.67 (q, J=7,01 Гц, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.78 (d, J=4,65 Гц, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.84 (d, J=7,09 Гц, 4H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.13-1.40 (m, 4H).

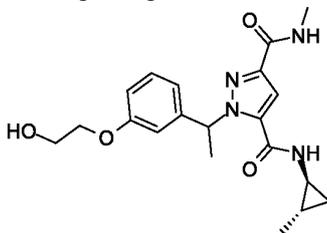
Пример 140. N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(индолин-4-илметил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид



1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (относительно получения см. пример 78; 10 мг; 0,026 ммоль) помещали в ледяную уксусную кислоту (1 мл). Добавляли цианоборогидрид натрия (3,31 мг; 0,053 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 10% MeOH в DCM. Водный слой концентрировали под вакуумом и экстрагировали 10% MeOH в DCM. Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка, который очищали посредством МДАР (способ с высоким значением pH). Соответствующие фракции концентрировали под вакуумом с получением N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(индолин-4-илметил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (3,8 мг; 8,47 мкмоль; выход 32%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин способ с высоким значением pH): время удерживания составляет 0,69 мин, [MН]⁺ составляет 382,2.

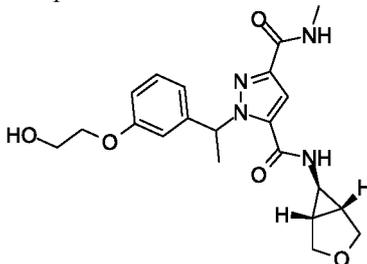
Пример 141. 1-(1-(3-(2-Гидроксиэтокси)фенил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров



1-(1-(3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (относительно получения см. промежуточное соединение 132; 1,1 г; 2,197 ммоль; смесь диастереомеров) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли HCl (5 мл; 5,00 ммоль; 1M в эфире), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток растворяли в DCM (10 мл) и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 25 г, с которой элюировали смесью 0-100% (25% EtOH/EtOAc)/циклогексан, и содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением 1-(1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)-N³-метил-N⁵-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (0,71 г; 1,837 ммоль; выход 84%; смесь диастереомеров) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,81 мин, [M+Na]⁺ составляет 409,3.

Пример 142. (+/-)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид

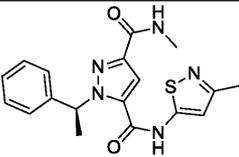
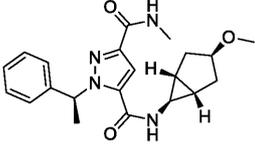
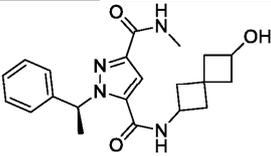
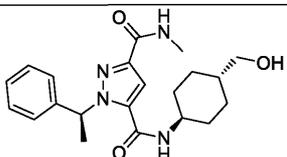
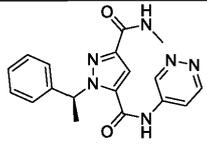


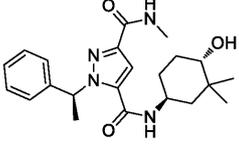
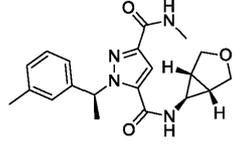
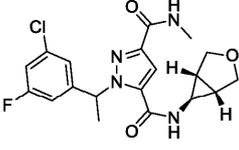
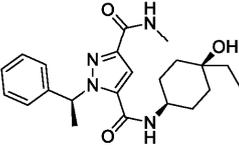
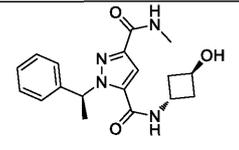
(+/-)-1-(1-(3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (относительно получения см. промежуточное соединение 131; 0,27 г; 0,603 ммоль), гидрохлорид (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (0,106 г; 0,784 ммоль), НАТУ (0,298 г; 0,784 ммоль) и Et₃N (0,252 мл; 1,810 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли для выстаивания в течение выходных при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали с водой (50 мл) в течение 1 ч, затем органический слой отделяли, сушили и упаривали под вакуумом с получением бледно-желтой смолы. Ее растворяли в DCM и загружали на колонку SNAP Ultra с диоксидом кремния 100 г и элюировали смесью 0-100% EtOAc/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением (+/-)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (0,14 г; 0,265 ммоль; выход 44%) в виде бесцветного твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в DCM (5 мл) и добавляли HCl (2 мл; 2,0 ммоль; 1M в эфире), затем смесь перемешивали в

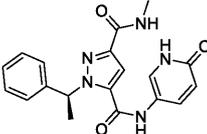
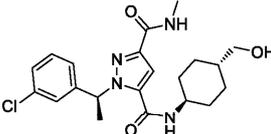
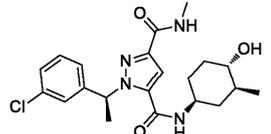
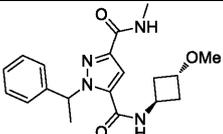
течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом и неочищенный продукт растворяли в DCM и загружали на колонку с 10 г диоксида кремния и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-100% (25% EtOH/EtOAc)/циклогексан. Содержащие продукт фракции упаривали под вакуумом с получением (+/-)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (81 мг; 0,195 ммоль; выход 32%) в виде бесцветной пены.

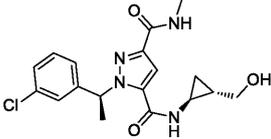
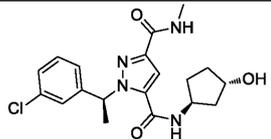
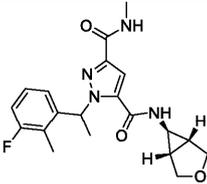
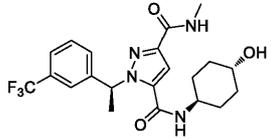
ЖХ-МС (2 мин формиатный способ): время удерживания составляет 0,71 мин, [МН]⁺ составляет 415,4.

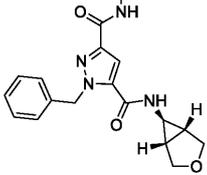
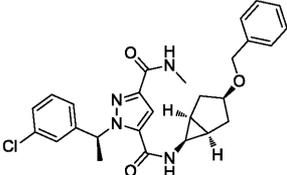
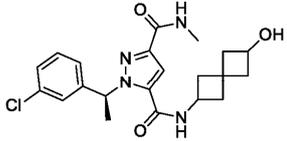
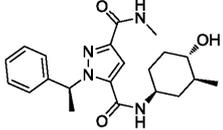
Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 1

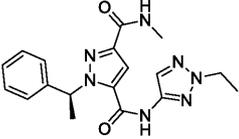
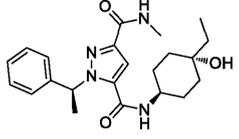
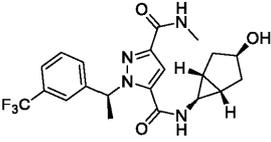
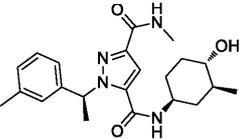
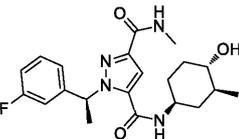
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
143	 (S)-N³-Метил-N⁵-(3-метилизотиазол-5-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида	370,0	1,00 (формиатный способ)
144	 N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-Метоксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида	493,1	1,30 (способ с высоким значением рН)
145	 (S)-N⁵-(6-Гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида, смесь диастереомеров	383,4	0,86 (формиатный способ)
146	 N⁵-((1r,4S)-4-(Гидроксиметил)циклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида	385,3	0,89 (способ с высоким значением рН)
147	 (S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида	351,0	0,81 (формиатный способ)

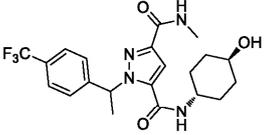
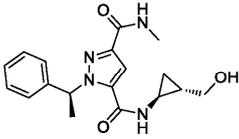
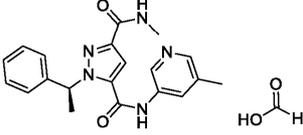
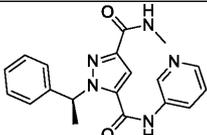
148	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-4-Гидрокси-3,3-диметилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,1	0,94 (способ с высоким значением рН)
149	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(мета-толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	369,5	0,94 (способ с высоким значением рН)
150	 <p>(+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,2	1,00 (форматный способ)
151	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>s</i>*,4<i>R</i>*)-4-Этил-4-гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,2	1,01 (способ с высоким значением рН)
152	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>*,3<i>S</i>*)-3-Гидроксициклобутил)-<i>N</i>³-</p>	343,0	0,75 (форматный способ)

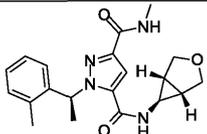
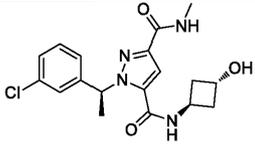
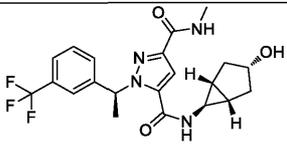
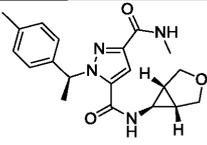
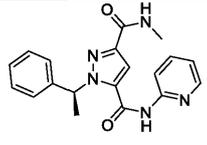
	метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид		
153	 <p>(S)-N³-Метил-N⁵-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	366,0	0,75 (формиатный способ)
154	 <p>1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1r,4S)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-N³-метил-1H- пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	419,3	0,98 (способ с высоким значением рН)
155	 <p>1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1S,3S,4S)-4- гидрокси-3-метилциклогексил)-N³-метил-1H- пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	419,3	0,98 (формиатный способ)
156	 <p>(+/-)-N⁵-((1r,3S)-3-Метоксициклобутил)-N³- метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	357,2	0,91 (способ с высоким значением рН)

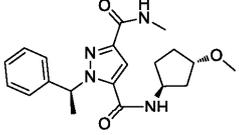
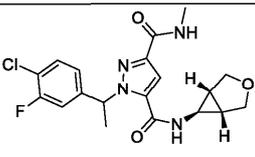
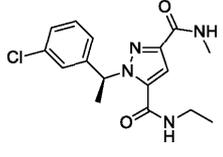
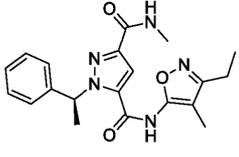
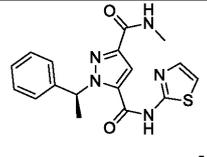
157	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((<i>транс</i>)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	377,1	0,87 (способ с высоким значением рН)
158	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((<i>транс</i>)-3-гидроксициклопентил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	391,3	0,89 (форматный способ)
159	 <p>(+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,3	0,93 (форматный способ)
160	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>s</i>,4<i>R</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-(трифторметил)-фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,3	0,93 (форматный способ)

161	 <p>1-Бензил-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	341,2	0,80 (форматный способ)
162	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>S</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>s</i>[*])-3-(бензилокси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>)-1-(3-хлорфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	493,5	1,30 (способ с высоким значением pH)
163	 <p>(<i>S</i>)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид, смесь диастереомеров</p>	417,4	0,97 (форматный способ)
164	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	385,3	0,86 (форматный способ)

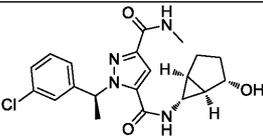
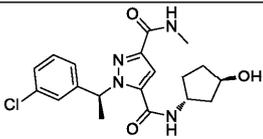
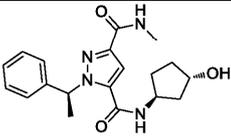
165	 <p>(S)-N⁵-(2-Этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	368,1	1,00 (форматный способ)
166	 <p>N⁵-((1r*,4S*)-4-Этил-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,2	0,91 (способ с высоким значением pH)
167	 <p>N⁵-((1R*,3R*,5S*,6r*)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S*)-1-(3-(трифторметил)-фенил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,2	0,92 (форматный способ)
168	 <p>N⁵-((1S,3S,4S)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-(мета-толил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,6	0,95 (способ с высоким значением pH)
169	 <p>N⁵-((1S,3S,4S)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-(3-фторфенил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	403,6	0,93 (способ с высоким значением pH)

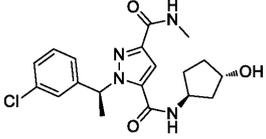
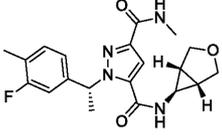
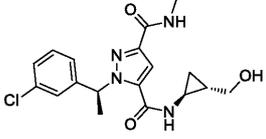
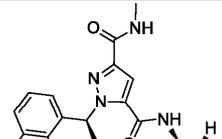
	1-((S)-1-(3-Фторфенил)этил)-N⁵-((1S,3S,4S)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		
170	 <p>(+/-)-N⁵-((1r,4r)-4-Гидроксициклогексил)-N³-метил-1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	439,1	0,96 (формиатный способ)
171	 <p>N⁵-((1S*,2S*)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	343,1	0,78 (способ с высоким значением рН)
172	 <p>Формиат (S)-N³-метил-N⁵-(5-метилпиридин-3-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида</p>	364,0	0,75 (формиатный способ)
173	 <p>(S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	350,0	0,75 (формиатный способ)

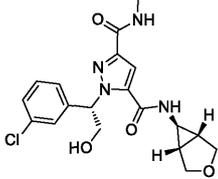
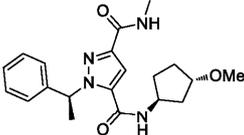
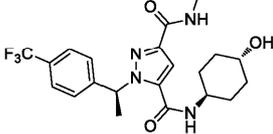
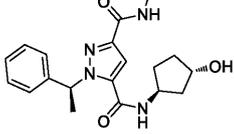
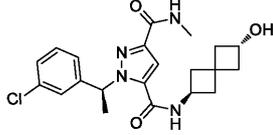
174	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(<i>орто</i>-толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	369,3	0,90 (форматный способ)
175	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-гидроксициклобутил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	377,2	0,87 (способ с высоким значением pH)
176	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>S</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>r</i>[*])-3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-(трифторметил)-фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,2	0,95 (форматный способ)
177	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(<i>пара</i>-толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	369,6	0,95 (способ с высоким значением pH)
178	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(2-пиридил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	350,0	0,98 (форматный способ)

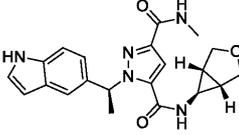
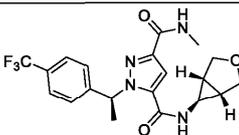
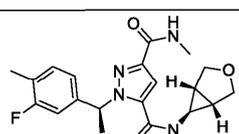
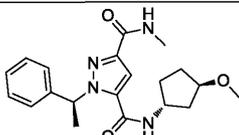
	Формиат (<i>S</i>)-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵- (пиридин-2-ил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамида		
179	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-Метоксициклопентил)-<i>N</i>³-метил- 1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамида	371,6	0,98 (способ с высоким значением рН)
180	 (+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан- 6-ил)-1-(1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-<i>N</i>³- метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамида	407,3	0,98 (формиатный способ)
181	 (<i>S</i>)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-этил-<i>N</i>³-метил- 1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамида	335,2	1,00 (формиатный способ)
182	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3-Этил-4-метилизоксазол-5-ил)-<i>N</i>³- метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамида	382,0	1,06 (формиатный способ)
183	 (<i>S</i>)-<i>N</i>³-Метил-1-(1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵-(тиазол-2-ил)- 1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамида	356,0	1,00 (формиатный способ)

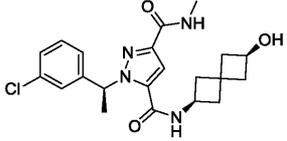
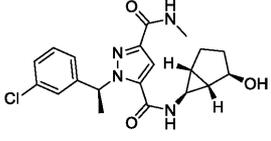
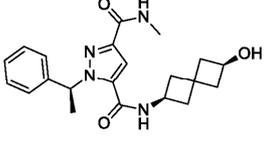
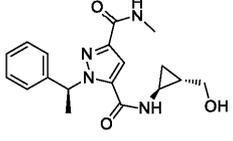
Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 81

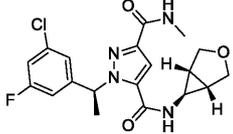
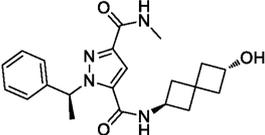
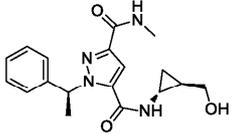
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
184	 <p data-bbox="464 421 975 577">1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1R*,2S*,5S*,6R*)-2-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	403,5	0,94 (способ с высоким значением рН)
185	 <p data-bbox="464 741 975 853">1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1R*,3R*)-3-гидроксициклопентил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	391,3	0,90 (форматный способ)
186	 <p data-bbox="464 1019 975 1131">N⁵-((1S*,3S*)-3-Гидроксициклопентил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	357,4	0,80 (форматный способ)

187	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>*,3<i>S</i>*)-3-гидроксициклопентил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	391,3	0,89 (форматный способ)
188	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,2	0,95 (форматный способ)
189	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(гидроксиметил)-циклопропил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	439,3	0,95 (форматный способ)
190	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>*)-1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,2	0,92 (форматный способ)

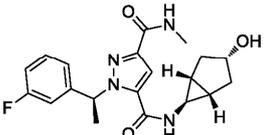
191	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	405,5	0,83 (способ с высоким значением рН)
192	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>[*],3<i>S</i>[*])-3-Метоксициклопентил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	371,6	0,97 (способ с высоким значением рН)
193	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>[*])-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	439,3	0,95 (форматный способ)
194	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>[*],3<i>S</i>[*])-3-Гидроксициклопентил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	357,4	0,79 (форматный способ)
195	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-Гидроксициклобутан-1-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	417,3	1,01 (форматный способ)

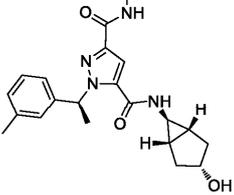
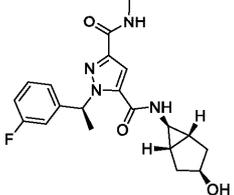
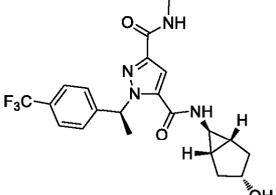
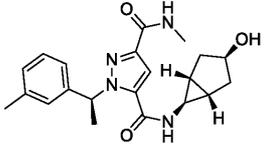
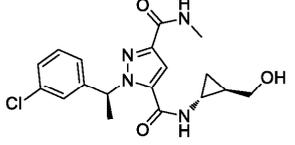
	(S)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-N ⁵ -(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-N ³ -метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид		
196	 <p>1-((S*)-1-(1H-Индол-5-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	394,2 [МН ⁺]	0,80 (форматный способ)
197	 <p>N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S*)-1-(4-(трифторметил)-фенил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,3 [МН ⁺]	0,94 (форматный способ)
198	 <p>N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-1-((S)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,1 [МН ⁺]	0,95 (форматный способ)
199	 <p>N⁵-((1R*,3R*)-3-Метоксициклопентил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	371,6 [МН ⁺]	0,97 (способ с высоким значением рН)

200	 <p>(S)-1-(1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид - индивидуальный изомер с неустановленной стереохимией в спироцикле</p>	417,3	1,01 (форматный способ)
201	 <p>1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1S*,2R*,5R*,6S*)-2-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, диастереомер 1</p>	403,5	0,94 (способ с высоким значением pH)
202	 <p>(S)-N⁵-(6-Гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид - индивидуальный изомер с неустановленной стереохимией в спироцикле</p>	383,3	0,85 (форматный способ)
203	 <p>N⁵-((1S*,2S*)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид, диастереомер 1</p>	343,3	0,78 (способ с высоким значением pH)

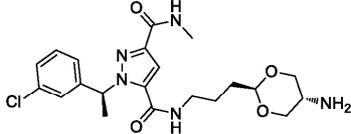
204	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-хлор-5-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,3	1,00 (форматный способ)
205	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(6-Гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид - индивидуальный изомер с неустановленной стереохимией в спироцикле</p>	383,3	0,85 (форматный способ)
206	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	343,2	0,78 (способ с высоким значением рН)

Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 88

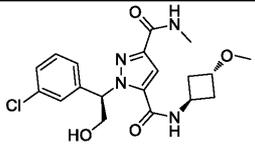
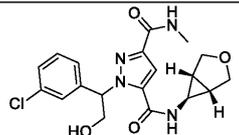
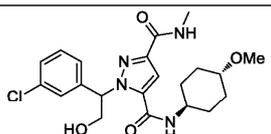
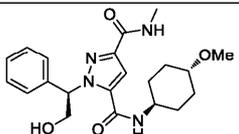
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
207	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Фторфенил)этил)-<i>N</i>⁵-</p>	387,6	0,89 (способ с высоким значением рН)

	((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-гидроксибицикло- [3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид		
208	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Гидроксибицикло- [3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(<i>мета</i>- толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	383,6	0,92 (способ с высоким значением рН)
209	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Фторфенил)этил)-<i>N</i>⁵- ((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-гидроксибицикло- [3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	387,6	0,86 (способ с высоким значением рН)
210	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Гидроксибицикло- [3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>[*])-1-(4- (трифторметил)фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5- дикарбоксамид</p>	437,2	0,99 (форматный способ)
211	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Гидроксибицикло- [3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(<i>мета</i>- толил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	383,5	0,89 (способ с высоким значением рН)
212	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Хлорфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2- (гидроксиметил)-циклопропил)-<i>N</i>³-метил- 1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	377,1	0,87 (способ с высоким значением рН)

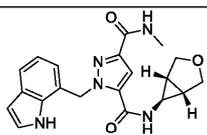
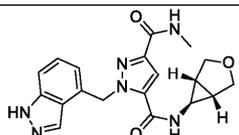
Соединение следующего примера получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 74

№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
213	 <p><i>N</i>⁵-(3-((2<i>r</i>,5<i>S</i>)-5-Амино-1,3-диоксан-2-ил)-пропил)-1-((<i>S</i>)-1-(3-хлорфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	450,6	0,91 (способ с высоким значением рН)

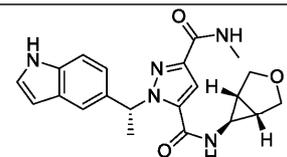
Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 75

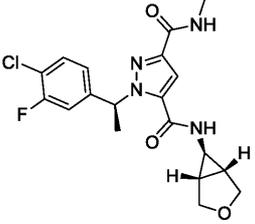
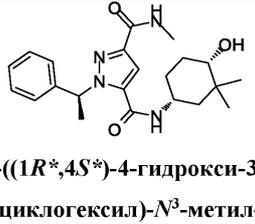
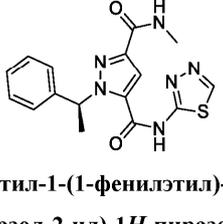
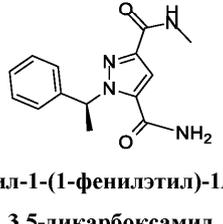
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
214	 <p>1-((<i>R</i>)-1-(3-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,3<i>R</i>)-3-метоксициклобутил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,2	0,85 (способ с высоким значением рН)
215	 <p>(+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	405,5	0,84 (способ с высоким значением рН)
216	 <p>(+/-)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метоксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	435,2	0,90 (способ с высоким значением рН)
217	 <p>1-((<i>R</i>)-2-Гидрокси-1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-метоксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	401,4	0,79 (форматный способ)

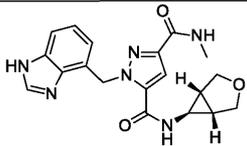
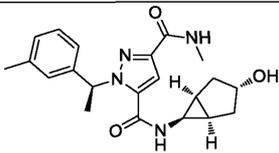
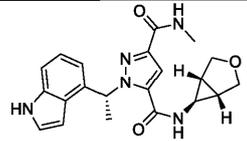
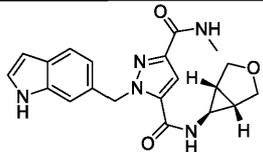
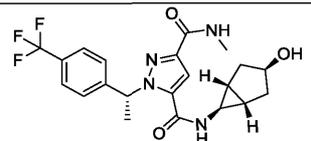
Соединения следующих примеров получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 86

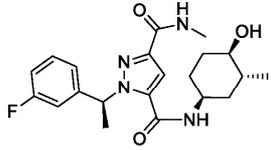
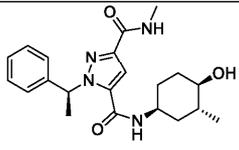
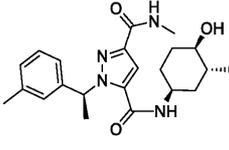
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
218	 <p>1-((1H-Индол-7-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	80,3	0,89 (форматный способ)
219	 <p>1-((1H-индазол-4-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	81,3	0,66 (форматный способ)

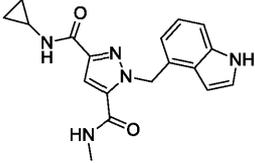
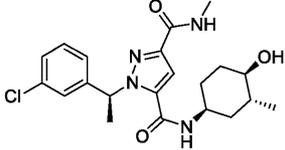
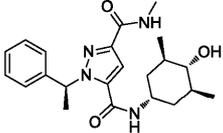
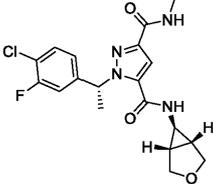
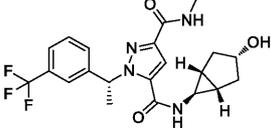
Соединения примеров 220-261 получали способом, аналогичным способу получения соединений примеров, описанных выше

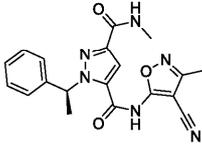
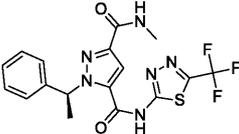
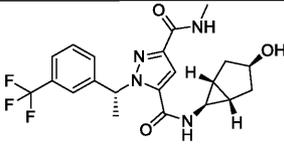
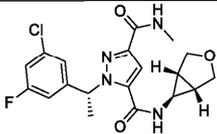
№ примера	Структура и наименование	[МН ⁺]	Время удерживания (мин)
220	 <p>1-((R*)-1-(1H-Индол-5-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	416,2 [M+Na]	0,80 (форматный способ)

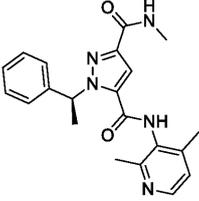
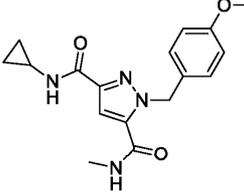
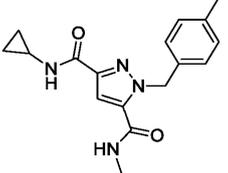
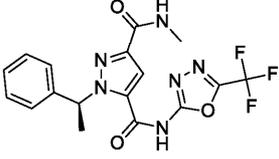
221	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>S</i>[*])-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,3	0,98 (формиатный способ)
222	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],4<i>S</i>[*])-4-гидрокси-3,3-диметилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,1	1,01 (способ с высоким значением pH)
223	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>³-Метил-1-(1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	357,0	0,90 (формиатный способ)
224	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>³-Метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	273,2	0,77 (формиатный способ)

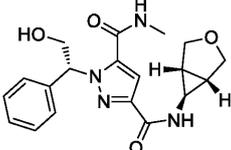
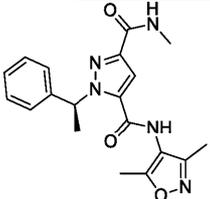
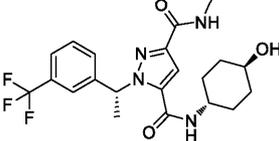
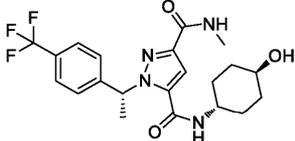
225	 <p>1-((1H-Бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	365,4	0,67 (способ с высоким значением pH)
226	 <p>N⁵-((1R,3R,5S,6s)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-(мета-толил)-этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	383,6	0,98 (способ с высоким значением pH)
227	 <p>1-((R)-1-(1H-Индол-4-ил)этил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	392,5	0,80 (формиатный способ)
228	 <p>1-((1H-Индол-6-ил)метил)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	378,3 [M-H]	0,80 (способ с высоким значением pH)
229	 <p>1-((1-(4-(дифторметил)фенил)этил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,2	0,94 (формиатный способ)

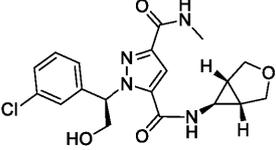
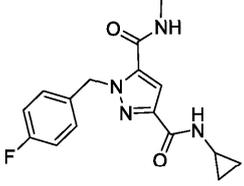
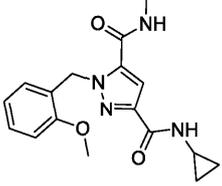
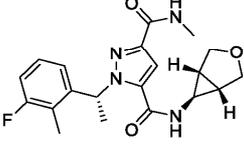
	<i>N</i> ⁵ -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)- <i>N</i> ³ -метил-1-((<i>R</i> [*])-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		
230	 <p>1-((<i>S</i>)-1-(3-Фторфенил)этил)-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	403,6	0,97 (способ с высоким значением pH)
231	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	385,3	0,91 (формиатный способ)
232	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-Гидрокси-3-метилциклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>S</i>)-1-(метатоллил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,6	1,00 (способ с высоким значением pH)
233	 <p>1-((1<i>H</i>-Индол-5-ил)метил)-<i>N</i>³-циклопропил-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	338,2	1,70 (формиатный способ)

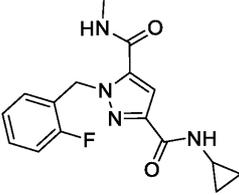
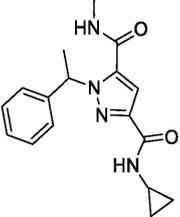
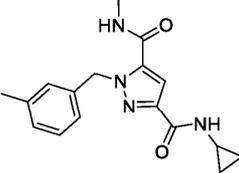
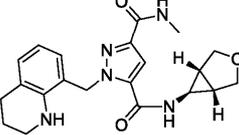
234	 <p>1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N³-циклопропил-N⁵-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	338,2	1,67 (формиатный способ)
235	 <p>1-((S)-1-(3-Хлорфенил)этил)-N⁵-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метилциклогексил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	419,3/ 420,4	1,02 (формиатный способ)
236	 <p>N⁵-((1s,3R,4S,5S)-4-Гидрокси-3,5-диметилциклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	399,6	1,02 (способ с высоким значением pH)
237	 <p>N⁵-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,3	0,98 (формиатный способ)
238	 <p>1-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-N⁵-((1R,2S,3R)-3-гидрокси-2-метилциклопентан-1-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,2	0,96 (формиатный способ)

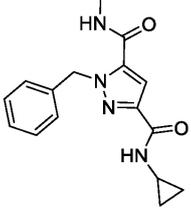
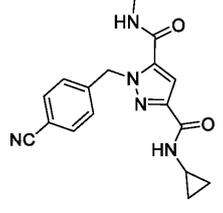
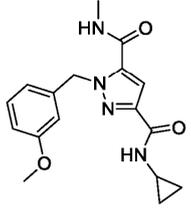
	N^5 -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)- N^3 -метил-1-((<i>R</i> [*])-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3,5-дикарбоксамид		
239	 <p>(<i>S</i>)-N^5-(4-Циано-3-метилизоксазол-5-ил)-N^3-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	379,0	1,00 (форматный способ)
240	 <p>(<i>S</i>)-N^3-Метил-1-(1-фенилэтил)-N^5-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	425,0	1,20 (форматный способ)
241	 <p>N^5-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Гидроксибицикло[3.1.0]-гексан-6-ил)-N^3-метил-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	437,2	0,93 (форматный способ)
242	 <p>N^5-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-хлор-5-фторфенил)этил)-N^3-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	407,3	1,00 (форматный способ)

243	 <p>(S)-N⁵-(2,4-Диметилпиридин-3-ил)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	378,1	0,62 (формиатный способ)
244	 <p>N³-циклопропил-1-(4-метоксибензил)-N⁵-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	329,2	1,84 (формиатный способ)
245	 <p>N³-циклопропил-N⁵-метил-1-(4-метилбензил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	313,1	6,68 (15 мин TFA способ)
246	 <p>(S)-N³-Метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	409,0	1,05 (формиатный способ)

247	 <p><i>N</i>³-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	371,3	0,68 (форматный способ)
248	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-<i>N</i>³-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	368,0	0,95 (форматный способ)
249	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	439,3	0,95 (форматный способ)
250	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-Гидроксициклогексил)-<i>N</i>³-метил-1-((<i>R</i>[*])-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	439,3	0,95 (форматный способ)

251	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	405,5	0,83 (способ с высоким значением pH)
252	 <p><i>N</i>³-Циклопропил-1-(4-фторбензил)-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	317,2	1,86 (формиатный способ)
253	 <p><i>N</i>³-циклопропил-1-(2-метоксибензил)-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	329,2	1,78 (формиатный способ)
254	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-<i>N</i>³-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	387,2	0,92 (формиатный способ)

255	 <p><i>N</i>³-Циклопропил-1-(2-фторбензил)-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	317,1	1,80 (формиатный способ)
256	 <p>(+/-)-<i>N</i>³-Циклопропил-<i>N</i>⁵-метил-1-(1-фенилэтил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	313,2	1,92 (формиатный способ)
257	 <p><i>N</i>³-Циклопропил-<i>N</i>⁵-метил-1-(3-метилбензил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	339,2	1,93 (формиатный способ)
258	 <p><i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-<i>N</i>³-метил-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	396,2	0,92 (способ с высоким значением pH)

259	 <p>1-Бензил-<i>N</i>³-циклопропил-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	395,3	3,83 (10 мин формиатный способ)
260	 <p>1-(4-Цианобензил)-<i>N</i>³-циклопропил-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	324,1	1,71 (формиатный способ)
261	 <p><i>N</i>³-Циклопропил-1-(3-метоксибензил)-<i>N</i>⁵-метил-1<i>H</i>-пиразол-3,5-дикарбоксамид</p>	329,1	6,35 (15 мин TFA способ)

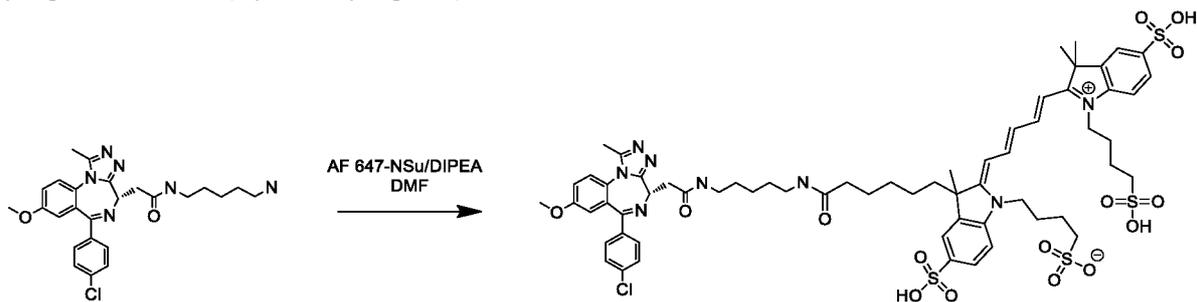
Биологические данные.

Соединения формулы (I) могут быть протестированы одним или более чем одним из следующих анализов.

Анализ резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET).

Связывание бромодомена оценивали с использованием конкурентного анализа резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Чтобы обеспечить возможность осуществления этого способа, известную взаимодействующую со всем семейством ВЕТ малую молекулу с высоким сродством к нему метили Alexa Fluor® 647, который представляет собой дальнекрасный флуоресцентный краситель (эталонное соединение X). Эталонное соединение X действует в качестве репортера связывания бромодомена и является акцепторным флуорофорным компонентом в TR-FRET паре. Хелат европия, конъюгированный с анти-6*His антителом, использовали в качестве флуорофора-донора в TR-FRET паре. Анти-6*His антитело селективно связывается с эпитопом, содержащим 6 остатков гистидина для очистки, присоединенным к N-концу каждой из tandemных бромодоменных белковых конструкций из белков ВЕТ, используемых в этом исследовании. TR-FRET сигнал генерируется, когда донорный и акцепторный флуорофоры находятся в непосредственной близости, между 20 и 80 Å, что достигается в этом анализе путем связывания эталонного соединения X с бромодоменным белком.

Эталонное соединение X. 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4*H*-бензо[*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-4-ил)ацетида)пентил)амино)-6-оксогексил)-2-((2E,4E)-5-(3,3-диметил-5-сульфо-1-(4-сульфобутил)-3*H*-индол-1-ил)-м-2-ил)пента-2,4-диен-1-илиден)-3-метил-5-сульфоиндолин-1-ил)бутан-1-сульфонат)



В раствор N-(5-аминопентил)-2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4*H*-бензо[*f*][1,2,4]триа-

золо[4,3-а][1,4]дiazепин-4-ил)ацетамида (см. получение эталонного соединения J WO 2011/054848 A1; 1,7 мг; 3,53 мкмоль) в DMF (40 мкл) добавляли раствор AlexaFluor647-ONSu (2,16 мг; 1,966 мкмоль) также в DMF (100 мкл). Смесь подщелачивали с использованием DIPEA (1 мкл; 5,73 мкмоль) и перемешивали в течение ночи на вихревой мешалке.

Реакционную смесь упаривали досуха. Твердое вещество растворяли в смеси MeCN/вода/AcOH (5/4/1; менее 1 мл), фильтровали и наносили на препаративную колонку C18 Phenomenex Jupiter и элюировали следующим градиентом (А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,1% TFA/90% MeCN/10% воды): скорость потока: 10 мл/мин, AU (единицы поглощения): 20/10 (214 нм): 5-35%, t=0 мин: В=5%; t=10 мин: В = 5%; t=100 мин: В = 35%; t=115 мин: В=100% (степень разделения: 0,33%/мин).

Основной компонент элюировался в диапазоне 26-28%В, но, как оказалось, состоял из двух пиков. Среднюю фракцию (F1.26), которая должна содержать "оба" компонента, анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (сферисорб ODS2, от 1 до 35% в течение 60 мин): элюирование отдельного компонента при 28% В.

Фракции F1.25/26&27 объединяли и упаривали досуха. Переносили в DMF, упаривали досуха, растирали с безводным эфиром и голубое твердое вещество сушили в течение ночи при менее чем 0,2 мбар (20 Па): 1,54 мг.

Аналитическая ВЭЖХ (сферисорб ODS2, от 1 до 35% В в течение 60 мин): MSM10520-1: $[M+H]^+$ (набл.): 661,8/- соответствующее M-29. Это равноценно $[(M+2H)/2]^+$ для подсчитанной массы 1320,984, которая соответствует M-29. Это стандартный случай с красителем Alexa Fluor 647 и представляет собой теоретическую потерю двух метиленовых групп в условиях масс-спектрометра.

Принцип анализа. Чтобы генерировать TR-FRET сигнал, флуорофор-донор возбуждают с помощью лазера при λ 337 нм, что в дальнейшем ведет к эмиссии при λ 618 нм. Если флуорофор-акцептор находится в непосредственной близости, то может происходить передача энергии, которая приводит к эмиссии Alexa Fluor® 647 при λ 665 нм. В присутствии конкурирующего соединения эталонное соединение X может быть замещено из связывания на бромодомен. Если замещение происходит, флуорофор-акцептор больше не находится в непосредственной близости к флуорофору-донору, что препятствует флуоресцентной передаче энергии и, как следствие, потере эмиссии Alexa Fluor® 647 при λ 665 нм.

Конкуренция соединений формулы (I) с эталонным соединением X за связывание с семейством BET (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) оценивали с использованием усеченных белков, связывающих как бромодомен 1 (BD1), так и бромодомен 2 (BD2). Чтобы контролировать дифференциальное связывание либо с BD1, либо с BD2, мутации отдельных остатков ключевых тирозинов до аланина производили в ацетил-лизин-связывающих карманах. Для подтверждения этого способа белок с тандемными доменами двойных мутантов остатков получали для каждого из членов семейства BET. Используя способ флуоресцентной поляризации, определяли сродство к связыванию для каждого из одиночных и двойных мутантов для эталонного соединения X. Сродство тандемных белков двойных мутантов к эталонному соединению X значительно снижалось по сравнению с немутированными тандемными белками BET дикого типа (более чем 1000-кратное снижение Kd). Сродство бромодоменных тандемных белков с одиночными мутациями к эталонному соединению X было равноэффективным со сродством соответствующего немутированного белка BET. Эти данные демонстрировали, что одиночные мутации тирозина до аланина снижают Kd взаимодействия между мутированным бромодоменом и эталонным соединением X более чем в 1000 раз. В конкурентном анализе TR-FRET эталонное соединение X использовали в концентрации, которая эквивалентна Kd для немутированного бромодомена, что гарантирует, что никакое связывание в мутантном бромодомене не определяется.

Продуцирование белка. Рекомбинантные бромодомены человека [BRD2 (1-473), (Y113A) и (Y386A); BRD3 (1-435), (Y73A) и (Y348A); BRD4 (1-477), (Y97A) и (Y390A) и BRDT (1-397), (Y66A) и (Y309A)] экспрессировали в клетки E.coli (в вектор pET15b для BRD2/3/4 и в вектор pET28a для BRDT) при помощи 6(His)-метки на N-конце. Осадок бромодомена с His-меткой ресуспендировали в 50 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) (pH 7,5), 300 mM NaCl, 10 mM имидазола и 1 мкМ/мл смеси ингибиторов протеаз, экстрагировали из клеток E.coli при использовании обработки ультразвуком и очищали при использовании колонки для высокоэффективной хроматографии с иммобилизованным на сефарозе никелем, белки отмывали и затем элюировали линейным градиентом 0-500 mM имидазола с буфером 50 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl, 500 mM имидазола за 20 объемов колонки. Конечную очистку завершали с помощью препаративной колонки для эксклюзионной хроматографии с разделением частиц по размерам Superdex 200. Очищенный белок хранили при -80°C в 20 mM HEPES pH 7,5 и 100 mM NaCl. Идентичность белка подтверждали посредством идентификации белков по отпечаткам пептидных масс и расчетную молекулярную массу подтверждали посредством масс-спектрометрии.

Протокол для конкурентных анализов TR-FRET бромодомена BRD 2, 3, 4 и T, мутантного BD1 + BD2: все компоненты для анализа растворяли в аналитическом буфере, состоящем из 50 mM HEPES pH 7,4; 50 mM NaCl, 5% глицерина, 1 mM DTT (дителиотреитол) и 1 mM CHAPS (3-((3-холамидопропил)диметиламмоний)-1-пропансульфоновая кислота). Эталонное соединение X разводили в аналитическом буфе-

ре, содержащем 20 нМ бромодоменного тандемного белка с одиночными мутациями, до концентрации, эквивалентной 2-Kd для этого бромодомена. Раствор, содержащий бромодомен и эталонное соединение X, добавляли в дозозависимые разведения тестируемого соединения или носителя DMSO (в этом анализе используют максимум 0,5% DMSO) в 384-луночных черных малообъемных планшетах Greiner для микротитрования и затем инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Анти-6*His антитела, меченые хелатом европия, добавляли равными объемами по 3 нМ во все лунки с последующим дополнительным инкубированием в течение 30 мин при комнатной температуре. TR-FRET детектировали при использовании планшет-ридера Perkin Elmer Multimode посредством возбуждения флуорофора-донора при λ 337 нм и затем, после задержки в 50 мкс, измеряя эмиссию с донорных и акцепторных флуорофоров при λ 615 и λ 665 нм соответственно. Для контроля этих анализов 16 параллельных опытов как без ингибирования (носитель DMSO), так и с ингибированием (10-IC₅₀ концентраций соединения Примера 11 из WO 2011/054846A1) были включены в каждый микротитрационный планшет для анализа TR-FRET.

Затем применяли подбор четырехпараметрической кривой следующего вида:

$$y=a+(b-a)/(1+(10^x/10^c)^d),$$

где "a" равен минимуму; "b" означает угловой коэффициент Хилла; "c" равен pIC₅₀; и "d" равен максимуму.

Все соединения (соединения примеров) тестировали в BRD4 BD1 и BRD4 BD2 анализах TR-FRET, по существу, как описано выше. Специалистам в данной области техники будет понятно, что результаты *in vitro* анализов связывания и клеточных анализов функциональной активности будут варьировать. Поэтому следует понимать, что значения pIC₅₀, приведенные ниже, являются лишь экспериментальными. Значения pIC₅₀ выражены в log₁₀ единицах.

Было обнаружено, что соединения всех примеров, за исключением соединений примеров 131, 242-247 и 249-261, обладают pIC₅₀ не менее 5,0 по меньшей мере в одном анализе, описанном выше.

Было обнаружено, что соединения Примеров 94, 96, 102, 106, 108-110, 112, 114, 132, 135, 136, 137, 229, 233, 234, 236-241 и 248 обладают pIC₅₀ не менее 5,0 и менее 6,0 в анализе BRD4 BD2.

Было обнаружено, что все остальные соединения обладают pIC₅₀ не менее 6,0 и менее 8,0 в анализе BRD4 BD2. В частности, было обнаружено, что соединение примера 1 имеет значение pIC₅₀ 7,2 в анализе BRD4 BD2; было обнаружено, что соединение примера 2 имеет значение pIC₅₀ 7,1 в анализе BRD4 BD2; было обнаружено, что соединение примера 3 имеет значение pIC₅₀ 7,5 в анализе BRD4 BD2; и было обнаружено, что соединение примера 139 имеет значение pIC₅₀ 7,4 в анализе BRD4 BD2.

Расчет селективности к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1.

Селективность к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1 рассчитывали следующим образом:

$$\text{Селективность} = \text{BRD4 BD2 pIC}_{50} - \text{BRD4 BD1 pIC}_{50}$$

Соединения всех примеров, за исключением соединений примеров 114, 116, 131, 134, 136-138 и 238-261, как было обнаружено, обладают селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной не менее чем 1 log (логарифмической) единице, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше, и следовательно, являются по меньшей мере в 10 раз более селективными к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1.

Было обнаружено, что соединения примеров 1-91, 139-219 обладают селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной не менее чем 2 log единицам, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше и, следовательно, являются по меньшей мере в 100 раз более селективными к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1.

Было обнаружено, что соединение примера 1 обладает селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной 2,8 log единицам, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше.

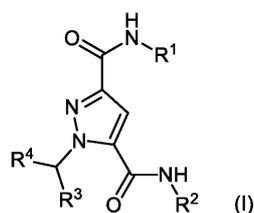
Было обнаружено, что соединение примера 2 обладает селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной 3,0 log единицам, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше.

Было обнаружено, что соединение примера 3 обладает селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной 3,0 log единицам, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше.

Было обнаружено, что соединение примера 139 обладает селективностью к BRD4 BD2 относительно BRD4 BD1, равной 3,0 log единицам, по меньшей мере в одном из TR-FRET анализов, описанных выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его соль, где

- R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил или циклопропил;
- R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкилциклоалкил, где циклоалкильная группа возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными; или
- R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где указанный гетероцикл возможно замещен одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными; или
- R^2 представляет собой H, $-CH_3$, $-C_{2-6}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями фтор, $-C_{2-6}$ алкилOR⁶, $-C_{2-6}$ алкилNR^{10a}R^{11a}, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил, $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ алкил или $-(CH_2)_n$ гетероарил, где указанный гетероарил возможно замещен одной или двумя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;
- R^3 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, $-CH_2F$, $-C_{1-3}$ алкилOR⁶ или $-C_{1-3}$ алкилCN;
- R^4 представляет собой фенильную или гетероарильную группу, где каждая возможно замещена одной, двумя или тремя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными;
- каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-C_{0-6}$ алкил- R^8 , $-O-C_{2-6}$ алкил- R^8 , $-OCH_2$ фенил, $-CN$ или $-SO_2C_{1-3}$ алкил;
- R^6 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;
- каждый R^7 независимо представляет собой оксо, галоген, $-C_{1-4}$ алкил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями фтор, C_{3-4} циклоалкил, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-OC_{2-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR^{10}R^{11}, $-C_{0-3}$ алкил-CONR^{10}R^{11}, $-CN$, $-SO_2-C_{1-3}$ алкил, $-SO_2NR^{10}R^{11}$ или $-SO_2$ фенил, возможно замещенный $-C_{1-4}$ алкилом;}}
- R^8 представляет собой H, $-OR^6$ или $-NR^{10}R^{11}$;
- каждый R^9 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-4}$ алкил, циклопропил, циклобутил, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, $-C_{0-3}$ алкилOR⁶, $-C_{0-3}$ алкилNR^{10}R^{11}, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2C_{1-4}$ алкил, оксо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;}
- R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;
- R^{10a} и R^{11a} каждый независимо выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;
- m представляет собой целое число, выбранное из 2, 3 или 4; и
- n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4,
- где указанный циклоалкил относится к насыщенному углеводородному моно- или бициклическому кольцу или насыщенному спиросвязанному бициклическому углеводородному кольцу, имеющему 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца;
- указанный гетероцикл относится к неароматической гетероциклической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов - членов кольца, включающей один гетероатом и возможно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы; и
- указанный гетероарил относится к моноциклической или бициклической группе, имеющей 5, 6, 8, 9, 10 или 11 атомов - членов кольца, включая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, где по меньшей мере часть группы является ароматической.
- Соединение или его соль по п.1, где R^1 представляет собой метил.
 - Соединение или его соль по п.1 или 2, где R^2 представляет собой $-C_{0-3}$ алкилциклоалкильную группу, где указанная циклоалкильная группа выбрана из циклопропила, циклобутила, циклогексила или бицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены 1, 2 или 3 группами R^5 , которые могут быть одинаковыми или разными.
 - Соединение или его соль по п.1 или 2, где R^2 представляет собой $-C_{0-4}$ алкилгетероцикл, где указанный гетероцикл выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, морфолина, пиперидинила, пиперазинила, (1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексанила и (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексанила, причем указанные группы возможно замещены одной или двумя группами R^9 , которые могут быть одинаковыми или разными.
 - Соединение или его соль по п.1 или 2, где R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH_2CH_2OR^6$, $-CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^6$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10a}R^{11a}$, $-CH_2CH_2CH_2NR^{10a}R^{11a}$, $-(CH_2)_mSO_2CH_3$, $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mCF_3$ и $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$.
 - Соединение или его соль по п.1 или 2, где R^2 представляет собой $-(CH_2)_n$ гетероарил, где указанная гетероарильная группа выбрана из фуранила, тиенила, пирролила, триазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиразолила, тетразолила, пиридинила, пиридазинила, пиранила и пиримидинила, причем указанные группы возможно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶.
 - Соединение или его соль по любому из пп.1-6, где R^3 представляет собой H, метил, этил, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OMe$ или $-CH_2CN$.
 - Соединение или его соль по любому из пп.1-7, где R^4 представляет собой незамещенный фенил или представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами R^7 , которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, группы $-C_{0-3}$ алкилOR⁶ и $-CN$.

9. Соединение или его соль по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из пиридила, индолила и пирролопиридинила, причем указанные группы возможно замещены одной, двумя или тремя группами R⁷, которые могут быть одинаковыми или разными.

10. Соединение по п.1, выбранное из

N⁵-((1R,4S)-4-гидроксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N⁵-((1R,3R,5S,6R)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N⁵-((1R,5S,6R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

(S)-N³-метил-1-(1-фенилэтил)-N⁵-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

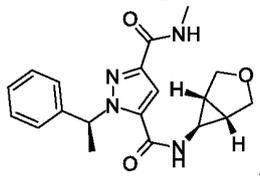
1-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-N⁵-((1R,3R,5S,6R)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

1-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-N⁵-((1R,3R,5S,6R)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида;

N⁵-((1R,3R,5S,6R)-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилпропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида; и

N⁵-((1R,4S)-4-метоксициклогексил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида, или его соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой N⁵-((1R,5S,6R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N³-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида, представленный формулой



или его соль.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль по п.12 и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

14. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль по п.12 вместе с одним или более чем одним другим терапевтически активным агентом.

15. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли по п.12 для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена.

16. Способ лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли по п.12.

17. Способ лечения по п.16, где заболевание или состояние представляет собой острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние.

18. Способ лечения по п.16, где заболевание или состояние представляет собой рак.

19. Способ лечения по п.16, где заболевание или состояние представляет собой ревматоидный артрит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2